

综述

天然来源的多糖在干预神经发育障碍中的应用前景

曾德洁^{1,2}, 陈增辉¹, 丁乾坤¹, 孙夏青¹, 孙琪¹, 赵士兵^{1,2}

1. 蚌埠医科大学研究生院, 蚌埠 233030; 2. 蚌埠医科大学第一附属医院重症医学科, 蚌埠 233004

[摘要] 神经发育障碍 (neurodevelopmental disorders, NDDs) 是由于多种遗传性或者获得性病因导致的可影响认知、运动、社会适应能力、行为等的慢性发育性脑功能障碍性疾病。天然多糖是生物体合成的, 位于细胞壁、细胞内、细胞间以及分泌至细胞外的生物大分子, 是生命活动的必需成分。天然多糖在神经性疾病中发挥重要作用, 主要通过抗氧化应激、抗神经细胞凋亡、抗神经炎症、抗兴奋性氨基酸毒性和调节脑-肠轴等途径, 改善神经性疾病引起的行为异常和临床症状。该文综述 17 种来自植物和真菌的生物活性多糖在神经性疾病中的干预作用, 旨在为 NDDs 疾病的研究及治疗提供新的思路。

[关键词] 神经发育障碍; 天然多糖; 氧化应激; 神经炎症; 神经保护

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.06.014 **[中图分类号]** R741.02 **[文献标志码]** A

Prospect of naturally derived polysaccharides in intervention in neurodevelopmental disorders

ZENG Dejie^{1,2}, CHEN Zenghui¹, DING Qiankun¹, SUN Xiaqing¹, SUN Qi¹, ZHAO Shibing^{1,2}

1. Postgraduate Research Institute, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China; 2. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu 233004, China

[Abstract] Neurodevelopmental disorders (NDDs) are chronic developmental brain disorders that can affect cognition, motor, social adaptation, behavior and so on due to multiple genetic or acquired causes. Natural polysaccharides are synthesized by living organisms, located in the cell wall, inside and between cells, and outside the cells, and are essential components of life activities. Previous studies have found that natural polysaccharides play an important role in neurological diseases, which mainly ameliorate the behavioral abnormalities and clinical symptoms caused by anti-oxidative stress, anti-neuronal apoptosis, anti-neuroinflammation, anti-excitatory amino acid toxicity, and regulation of the brain-gut axis. This review summarizes the intervention role of 17 bioactive polysaccharides from plants and fungi in neurological diseases, aiming to provide new ideas for the research and treatment of NDDs.

[Key words] neurodevelopmental disorders; natural polysaccharides; oxidative stress; neuroinflammation; neuroprotection

神经发育障碍 (neurodevelopmental disorders, NDDs) 是多种大脑发育中断的疾病, 临床上通常是指在发育时期出现行为和认知障碍, 表现为学习和实践某些智力、运动或社交技能时出现明显困难^[1], 例如智力障碍 (intellectual disability, ID)、发育性言语或语言障碍 (developmental speech or language disorder, DSD)、孤独症谱系障碍 (autism spectrum

disorder, ASD)、发育性学习障碍 (developmental learning disorder, DLD)、注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、抽动障碍 (tic disorder, TD) 和其他神经发育障碍等。NDDs 发病率较高, 其中 ADHD 发病率约为 1.13%^[2], ASD 约为 1%^[3], TD 为 0.3%~0.9%^[4], ID 为 0.9%~1.2%^[5]。NDDs 好发于男性, ADHD 男女比

[基金项目] 国家自然科学基金 (32000822); 蚌埠医科大学研究生科研创新计划 (Byycx23027, Byycx22018)。

[作者简介] 曾德洁 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: zengdejie@stu.bbmc.edu.cn。

[通信作者] 赵士兵, 电子信箱: zhaoshibing523@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (32000822); Graduate Research Innovation Program of Bengbu Medical University (Byycx23027, Byycx22018).

[Corresponding Author] ZHAO Shibing, E-mail: zhaoshibing523@163.com.



例约为 2.5 : 1^[2], ASD 约为 4 : 1^[6], TD 约为 4 : 1^[4], ID 约为 1.8 : 1^[5]。NDDs 病因复杂, 大多数尚不明确。目前, 普遍认为 NDDs 是由神经生物学因素与环境因素独立或相互作用引起的, 且越来越多的证据表明免疫因素与 NDDs 密切相关。有研究^[7]报道了肠道微生物群与大脑之间的双向关系, 多糖调节肠道微生物群的组成, 并通过微生物-肠道-脑轴在疾病预防和治疗中发挥积极作用。目前, 临床上尚无治愈 NDDs 的方法, 故寻找早期可改善 NDDs 行为和症状的物质特别重要。

天然多糖自然存在于有生命的物质中, 并主要发挥结构和储存功能, 可以根据其来源进行分类, 即植物来源(如淀粉、纤维素)、藻类来源(如琼脂、海藻酸盐)、动物来源(如甲壳素、透明质酸)、细菌来源(如右聚糖、聚乳酸)和真菌来源(如壳聚糖)^[8]。天然多糖是自然界中分布非常广泛的生物大分子, 由于其作为细胞过程抑制剂的不同药理活性, 具有抗氧化、抗凝血、抗血栓和抗癌等多种作用^[8-9], 受到了较多关注。研究表明, 天然多糖具有抗神经炎症^[10]、抗胆碱酯酶^[11-12]、抗淀粉样变性^[10, 12-13]和抗神经毒性^[13-14]等作用。因此, 天然多糖可能在干预 NDDs 疾病中发挥主导作用。本文综述了天然多糖的神经保护作用, 希冀为研究天然多糖在神经发育障碍中的干预作用提供新的思路。

1 具有抗氧化应激活性的生物活性多糖

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是代谢的副产物, 通过调节不同的生物分子(DNA、RNA、脂质和蛋白质)的功能, 参与神经细胞的生长发育和退行性变。氧化应激诱导的 ROS 过量可导致生物分子和细胞结构的破坏, 最终导致神经元死亡^[15]。多糖可发挥神经保护作用, 具有强大的还原能力、抗氧化能力和自由基清除能力^[16]。在氧化应激条件下, 一些多糖降低了细胞和动物模型中 ROS 和相关过氧化产物的水平。此外, 多糖还可以通过增强多种抗氧化酶的活性, 调节基因表达和调控, 调节应激相关信号, 对抗氧化损伤。

1.1 刺果番荔枝多糖

刺果番荔枝, 又称番荔枝、刺果释迦树和瓜纳巴

纳, 主要存在于热带和亚热带地区, 是一种长期用作传统药物的果树。它的果实、种子和叶子被广泛用于治疗癌症、炎症、糖尿病、肝病和脓肿等多种疾病^[17]。刺果番荔枝多糖(*Annona muricata* leaves-derived polysaccharide, ALP)提取于刺果番荔枝的叶子, 由半乳糖(64.3%)、葡萄糖(25.37%)、甘露糖(9.81%)、焦糖(0.51%)等组成。研究报道, ALP 具有神经保护作用。ALP 可通过直接抑制 H₂O₂ 诱导的 ROS 产生, 抑制过度的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)和核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)信号, 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)介导的核因子-E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)信号, 从而保护海马神经元细胞系(HT22)免受 H₂O₂ 诱导的氧化应激, 提示 ALP 可能是治疗 NDDs 的候选药物^[18]。

1.2 棘托竹荪菌盖多糖

棘托竹荪菌是一种食用菌, 其抗肿瘤、抗增殖、抗氧化等生物活性在不同的模型中均得到了验证。棘托竹荪菌多糖(*Dictyophora echinovolvata* polysaccharide, DEVP)是通过棘托竹荪菌蒸馏提取等一系列步骤获得的以 α 糖苷键连接为主的吡喃型糖^[19]。大鼠嗜铬细胞瘤(PC12)细胞系是神经科学研究中常用的细胞系之一, 故研究者主要利用 H₂O₂ 诱导的 PC12 细胞模型研究了 DEVP 的神经保护作用及其可能的机制。YU 等^[20]发现, DEVP 可抑制 H₂O₂ 诱导的细胞神经毒性, 逆转 H₂O₂ 诱导的细胞形态变化和细胞内 ROS 聚集。此外, BCL-2 相关 X 蛋白(BCL-2 associated X protein, BAX)、裂解胱天蛋白酶 3(caspase-3)、细胞色素 C 和 BCL-2 蛋白表达水平的改变进一步表明 DEVP 通过抑制线粒体凋亡途径发挥神经保护作用。因此, DEVP 可能是通过对抗氧化应激和凋亡来预防神经疾病发生的潜在候选物质。

1.3 美洲蜂鸣花多糖

美洲蜂鸣花是一种原产于北美的草本植物, 在美国和日本广泛种植, 其营养丰富的块茎是北美土著居民的主食并且可以增强机体免疫力^[21]。CHU 等^[22]从美洲蜂鸣花中提取了美洲蜂鸣花多糖(*Apios americana* Medik flowers polysaccharide, AFP-2), 分

析出其主要是由甘露糖 (2.53%)、鼠李糖 (4.62%)、葡萄糖醛酸 (4.87%)、半乳糖醛酸 (6.09%)、葡萄糖 (3.62%)、阿拉伯糖 (49.46%) 以及果糖 (28.81%) 组成; 体外实验表明, AFP-2 通过沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/NRF2 信号通路激活细胞内抗氧化系统, 有效减轻 H_2O_2 引起的 ROS 积累和线粒体功能障碍; 并在分子水平上发现自噬参与了 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞中 AFP-2 的抗氧化过程。此外, 该研究显示, AFP-2 可通过抑制 AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路的磷酸化激活自噬。综上所述, AFP-2 是一种有效的抗氧化剂, 具有潜在的神经保护作用。

1.4 紫苏多糖

紫苏是东南亚常用的传统药物, 对许多疾病有治疗作用。紫苏多糖 (*Perilla frutescens* polysaccharide, PEPF) 是从紫苏果中提取的由不同单糖组成的多糖, 在 HT22 细胞系中对 H_2O_2 诱导的氧化应激具有神经保护作用^[23]。PEPF 通过降低 ROS 介导的细胞内 Ca^{2+} 水平, 上调血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 蛋白表达, 抑制 caspase-3, 保护神经细胞免受 H_2O_2 诱导的氧化应激损伤。PEPF 对 HT22 的神经保护作用是通过激活 MAPK 和 NF- κ B 并负调控 PI3K/AKT 通路实现的。NRF2 介导的 HO-1/醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1) 通路的上调在 PEPF 抑制 H_2O_2 诱导的神经毒性的过程中也发挥了重要作用。

1.5 白橙盖鹅膏菌多糖

白橙盖鹅膏菌是鹅毒伞属真菌, 分布于中国四川和云南。ZHU 等^[24] 从白橙盖鹅膏菌的果实中分离出一种水溶性杂多糖白橙盖鹅膏菌多糖 (*Amanita caesarea* polysaccharide, ACP; 简称为 AC-1), 并对其化学特性和抗氧化活性进行了评价。AC-1 主要由 α -D-葡萄糖和 α -D-溶解糖以 2:1 的比例组成, 主链为 1,4- α -D-葡萄糖和 1,3,6- α -D-葡萄糖, 分支链有 1- α -D-溶氧糖残基。该研究通过检测 2,2-叠氮基双二铵 (2,2-azino-bis diammonium, ABTS) 自由基清除活性和 1,1-二苯基-2-三硝基肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基清除活性, 表明 AC-1 具有较强的抗氧化活性。另有研究^[25] 从白橙盖鹅膏菌中分离纯化出 ACP, 主要成分包括葡萄糖、鼠李

糖、木糖、半乳糖、甘露糖和阿拉伯糖。体内和体外实验数据^[25-26] 表明, ACP 具有显著的神经保护和抗阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 活性, 主要与 NRF2 介导的氧化应激的调控有关。虽然 AC-1 和从白橙盖鹅膏菌中分离纯化的 ACP 的单糖组成和化学结构存在差异, 但均表现出良好的抗氧化活性和神经保护作用。

1.6 岩藻多糖

岩藻多糖 (fucoidan polysaccharide, FPS) 是从褐藻中提取的硫化多糖。FPS 是一种酸性硫酸化多糖, 主要由岩藻糖、半乳糖和硫酸盐组成, 含有少量甘露糖、糖醛酸、葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖和木糖。通过阴离子交换柱层析法可以分离出 3 个硫酸多糖组分 (F1、F2 和 F3), F1 和 F3 的主要成分为半乳糖, F2 为典型的褐藻多糖。各组分均具有较高的抗氧化活性, 而硫酸盐/多糖含量比的差异决定了其抗氧化活性水平, 硫酸盐含量与超氧化物自由基清除能力呈正相关^[27]。WANG 等^[28] 指出不同 FPS 组分在体内外主要通过抗氧化活性和防止细胞凋亡发挥神经保护作用, 并将从 FPS 中分离出来的 F1 定义为硫化杂多糖 (DF1)。DF1 的抗氧化活性最高, 可有效降低脂质过氧化, 增加在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 小鼠中谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性。硫酸杂糖 (fucoidan fraction sulfated heterosaccharide, UF) 与 FPS 类似, 均是来源于岩藻的硫酸盐杂质多糖。LIU 等^[29] 发现 UF 的糖醛酸占比较高, 硫酸基团较少, 同时证明了 UF 可通过调节 PI3K/AKT 信号通路和下游信号的转导保护神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y) 免受 MPTP 诱导的细胞凋亡。以上结果表明, 不同组分的 FPS 在神经保护方面均具有重要作用, 显示出其在神经退行性疾病和神经发育性疾病中的潜在应用价值。

2 具有抗凋亡作用的生物活性多糖

在神经系统中, 内在细胞凋亡途径对于中枢神经系统的正常形成很重要^[30]。胚胎发育和出生后早期发育过程中生成的神经元对细胞凋亡具有高度敏感

性。未成熟神经元的存活取决于营养因子,而营养因子主要通过抑制细胞凋亡的线粒体途径来保护发育中的神经元^[31]。多糖可通过抑制神经细胞凋亡而发挥保护作用。首先,多糖通过维持线粒体内部环境的稳定性,阻断Caspase级联反应,从而阻断线粒体凋亡通路,还可抑制相关促凋亡蛋白的表达,促进抗凋亡蛋白的表达;其次,多糖通过激活AKT/mTOR信号通路抑制自噬和凋亡;另外,多糖还可抑制细胞死亡受体介导的通路。

2.1 延胡索多糖

延胡索是常用的止痛中药。虽然延胡索生物碱及其衍生物的生物活性已经得到了广泛的研究,但目前对其多糖组分的生物活性研究仍然有限。有研究者从延胡索中分离出一种高度纯化的水溶性中性多糖并命名为延胡索多糖(*Corydalis yanhusuo* polysaccharide, CYP),其可能的结构主干是由1,4,6- β -D-吡喃葡萄糖(Glcp)重复单元组成,与1- β -D-Glcp的物质的量之比为1:1^[32]。CYP处理可保护PC12细胞免受淀粉样蛋白 β -蛋白片段25-35($A\beta_{25-35}$)诱导的细胞毒性的影响,减少乳酸脱氢酶和线粒体细胞色素C的释放,减轻线粒体功能障碍,并逆转BAX和BCL-2蛋白表达率的增加,从而导致细胞活力升高,该效应呈剂量依赖性。因此,CYP的神经保护作用可能是通过线粒体凋亡途径抑制 $A\beta$ 诱导的细胞凋亡来实现的。

2.2 黄连多糖

黄连是一种长期使用的传统中药,目前其缓解神经退行性疾病一般症状的能力已得到临床证实。黄连多糖(*Coptis chinensis* Franch polysaccharide, CCP)是从黄连根茎中分离得到的水溶性多糖,包含半乳糖醛酸(48%)、阿拉伯糖(27%)、半乳糖(15.2%)、鼠李糖(9.6%)。研究^[33]证明,CCP可以延长秀丽隐杆线虫的寿命,降低瘫痪率,减少 $A\beta$ 在其头部的沉积,并上调热休克蛋白以对抗 $A\beta_{25-35}$ 诱导的神经毒性。CCP的神经保护活性及其抗 $A\beta_{25-35}$ 诱导的细胞毒性的可能机制,与c-Jun氨基末端激酶(JNK)调节凋亡信号通路有关,目前已在PC12细胞中得到进一步验证^[34]。

2.3 知母多糖

知母属于百合科植物,在中医中有举足轻重的作

用。知母多糖(*Anemarrhena asphodeloides* polysaccharide, AAP)是从知母中分离得到的主要生物活性成分,已被证明具有显著的抗氧化活性和调节血糖活性^[35],以及神经保护和免疫调节作用^[36]。ZHANG等^[36]从AAP中分离纯化了一种新的多糖AAP70-1。AAP70-1由葡萄糖和果糖组成,相对分子质量为2 720,含有(2 \rightarrow 6)连接的 β -D-呋喃果糖(Fruf)骨架和(2 \rightarrow 1,6)连接的 β -D-Fruf侧链,内部 α -D-Glcp以新酮糖的形式存在。该研究发现经AAP70-1预处理后,SH-SY5Y细胞可避免二氯化钴(cobalt chloride, $CoCl_2$)诱导的细胞凋亡,流式细胞术分析结果显示AAP70-1具有神经保护作用。故研究者推测,AAP70-1的低相对分子质量和小分支结构,以及果糖的存在,可能与其神经保护作用有关。

2.4 绞股蓝多糖

绞股蓝是著名的食用和药用植物,已用于饮料、食品 and 传统草药中。绞股蓝多糖(*Gynostemma pentaphyllum* polysaccharide, GPP1)或粗多糖成分具有显著的抗衰老、抗肿瘤、抗胃溃疡、免疫调节、抗氧化、抗运动疲劳和调节血脂等生物活性^[37]。GPP1不含蛋白,其糖醛酸含量低于检测限,为中性多糖。GPP1由葡萄糖、甘露糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖组成,物质的量之比为10.0:9.9:5.1:2.5:2.4。研究^[38]表明GPP1可以保护1-甲基-4-苯基吡啶(MPP^+)诱导的PC12细胞凋亡,并通过抑制凋亡相关蛋白发挥神经保护活性。考虑到GPP1的神经保护特性,实验人员进一步研究了GPP1对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的神经元毒性的神经保护作用,并探讨其在PC12细胞中的潜在机制;结果表明,GPP1对 $A\beta_{25-35}$ 诱导的PC12细胞的神经毒性具有神经保护作用,部分是通过抑制氧化应激和抑制线粒体凋亡途径完成的。

3 具有抗神经炎症作用的生物活性多糖

神经炎症是中枢神经系统对各种因素,如感染、创伤、毒素和衰退做出的一种复杂反应,在维护大脑的体内平衡中发挥着重要作用。然而,长期或无法控制的神经炎症会引起神经元损伤^[39]。小胶质细胞是可在多种不同的生理和病理状态下被激活的位于中枢神经系统的先天免疫细胞。在神经炎症反应时,被过

度激活的小胶质细胞释放过多的促炎细胞因子,如白介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 IL-18,以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等,这些因子均可导致突触功能障碍、神经元死亡和神经发育抑制^[40-41]。多糖具有潜在的抗神经炎作用,与其有效靶点参与抑制小胶质细胞的过度活化、减少促炎因子的释放、调节相关信号通路密切相关。

3.1 石菖蒲多糖

石菖蒲是用于治疗神经精神疾病的传统中药^[42]。研究者从石菖蒲中提取了名为石菖蒲多糖 (*Acorus tatarinowii* polysaccharide, ATP50) 的粗多糖,该粗多糖可降低小鼠大脑和血清中促炎细胞因子的水平,还能改善由东莨菪碱诱导的失忆症小鼠的记忆和认知表现^[43]。ATP50-3 为从 ATP50 中分离纯化得到的纯多糖,主要是由阿拉伯糖、鼠李糖、木糖、葡萄糖、甘露糖组成。有学者^[10] 利用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小胶质细胞 (BV2) 模型研究了 ATP50-3 的神经保护和抗炎作用;结果证明 ATP50-3 主要通过抑制由 LPS 诱导的促炎 BV2 细胞的过度激活,抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 介导的 PI3K/AKT 和骨髓分化主要反应蛋白 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MYD88) /NF- κ B 信号通路,显示出其抗神经炎作用。ATP50-3 还具有保护皮质和海马初级神经元免受由 LPS 激活的小胶质细胞引起的神经毒性损伤的作用。因此,ATP50-3 是一种有效的神经保护剂,可以抑制神经炎症。

3.2 五味子多糖

五味子是一种常用于治疗健忘或痴呆的传统中药。五味子多糖 (*Schisandra chinensis* polysaccharide, SCP) 是五味子成熟果实中的主要生物活性成分,主要成分为甘露糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸、葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖。在 AD 动物模型中,SCP 改善了 AD 小鼠的认知能力,降低了促炎细胞因子的水平,并抑制了海马中星形胶质细胞和小胶质细胞的激活^[44]。SCP 的抗 AD 作用,主要是通过激活 NF- κ B/ MAPK 通路来缓解神经炎症。XU 等^[45] 从 SCP 中分离纯化得到了均质杂多糖 SCP2-1,并通过体外实验证明 SCP2-1 主要通过上调低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1,

LRP-1), 抑制 NF- κ B 和 JNK 通路的过度激活,逆转 LPS 诱导的小胶质细胞极化。该研究通过体内实验利用 LPS 诱导的小鼠模型检测其对小胶质细胞活化和神经炎症的影响,结果表明 SCP2-1 可改善 LPS 诱导的小鼠认知功能障碍和神经炎症。结合以上研究结果,提示 SCP 具有抗神经炎作用。

3.3 牛樟芝多糖

牛樟芝是我国台湾地区特有的一种多孔真菌,富含多糖、萜类、类固醇和其他生物活性物质。研究者用培养的牛樟芝粉,经化学提取、分离和纯化后,得到一种多糖,命名为牛樟芝多糖 (*Antrodia camphorata* polysaccharide, ACP)。ACP 的相对分子质量为 1.72×10^4 ,由葡萄糖和半乳糖组成,物质的量之比为 2.21 : 1^[46]。研究证实 ACP 具有抗肿瘤活性^[47] 和抗神经炎作用^[48]。在 6-羟多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-OHDA) 诱导的 PD 小鼠模型中,经 ACP 干预,小鼠的运动症状得到改善,并显著抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症体及其下游炎症因子的表达^[48]。ACP 通过抑制 ROS/NLRP3 信号通路,表现出神经保护作用^[48-49]。虽然 ACP 的组成和结构特征有待进一步研究,但研究结果提示 ACP 有改善 PD 患者运动症状的潜力。

4 具有抗兴奋性氨基酸毒性作用的生物活性多糖

谷氨酸是酸性氨基酸,是哺乳动物中枢神经系统的主要兴奋性神经递质。谷氨酸受体的过度激活可导致兴奋性毒性,主要表现为 Ca^{2+} 的持续流入、ROS 的过量产生、线粒体功能障碍和促凋亡因子的释放,最终导致神经元功能障碍和细胞死亡^[50]。虽然多糖的抗兴奋性毒性作用的机制尚未阐明,但多糖对谷氨酸诱导的细胞毒性具有保护作用。

4.1 枸杞多糖

枸杞是一种药用植物,枸杞多糖是其主要生物活性成分,可通过多种机制在神经系统疾病中发挥强大的神经保护作用^[51]。研究者从枸杞中分离纯化到一种新的纯化多糖,并命名为枸杞多糖 (*Lycium*

barbarum polysaccharide, LBPS02)。LBPS02 被验证为一个相对分子质量为 68 000 的片段, 其结构包含 1→3、1→4 和 1→6 键。LBPS02 对谷氨酸 (L-Glu) 诱导的分化 PC12 细胞具有保护作用, 可提高细胞存活率, 减少谷氨酰胺诱导的线粒体功能障碍和 ROS 积累, 并保护神经元免受谷氨酸刺激引起的损伤。其机制与调控细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 AKT 磷酸化, 以及抑制 Caspase 依赖的线粒体信号转导有关^[52]。以上研究表明 LBPS02 对谷氨酸诱导的兴奋性毒性有抑制作用。

4.2 猴头菌多糖

猴头菌是具有药用价值的食用菌, 对老年痴呆具有一定的预防作用。猴头菌多糖 (*Hericium erinaceus* polysaccharide, HEP) 是猴头菌的主要生物活性成分, 存在于其子实体、菌丝和培养液中, 这 3 个来源的 HEP 通常表现出不同的结构。HEP 中总碳水化合物和糖醛酸的含量分别为 53.36% 和 32.56%。HEP 主要由岩藻糖、半乳糖和葡萄糖组成, 物质的量之比为 7.9 : 68.4 : 23.7^[53]。在谷氨酸处理的 PC12 细胞中, HEP 预处理可诱导细胞分化, 促进细胞存活, 抑制 ROS 积累, 阻断细胞内 Ca^{2+} 过载, 防止线粒体膜电位去极化^[54]。该研究还发现, HEP 治疗可以改善 AD 小鼠的行为异常和记忆障碍, 表明 HEP 在体内外均具有良好的神经保护活性。

5 通过调节肠道菌群改善脑-肠轴的生物多糖

脑-肠轴在研究精神疾病、神经发育疾病、年龄相关疾病和神经退行性疾病等生物学和生理学领域中获得了越来越多的关注。肠道是体内免疫细胞群数量最多的部位, 免疫细胞和非免疫细胞可以形成复杂的相互作用网络, 调节中枢神经系统和胃肠道的炎症反应^[55]。肠道微生物群通常被认为通过免疫通路、神经元通路和内分泌系统通路 3 种途径来调节神经发育^[56]。不同来源的多糖对肠道菌群有不同的影响^[57]。例如, 燕麦 β -葡聚糖提高了梭状芽孢杆菌和丁酸球菌的丰度, 抑制了拟杆菌、乳酸菌、示波螺旋体和瘤胃球菌的生长^[58]。阿拉伯木聚糖促进双歧杆菌、乳酸杆菌和拟杆菌的生长, 同时降低梭杆菌、双歧杆菌和脱硫弧菌的相对丰度^[59]。多糖可改变肠道

微生物群及其代谢物的组成, 可能具有神经保护作用。

5.1 杜仲多糖

杜仲是我国特有的一种树种。杜仲多糖 (*Eucommia ulmoides* polysaccharide, EP) 可作为膳食补充剂, 相对分子质量为 11.463×10^5 。EP 的单糖成分为葡萄糖、果糖、甘露糖、岩藻糖、半乳糖和阿拉伯糖, 相对占比分别为 36.6%、16.6%、14.2%、15.7%、9.5% 和 7.4%^[60]。EP 已被证明具有神经保护和抗炎活性^[61]。随后, 有研究^[62-63]通过脑-肠轴途径进一步证明了 EP 的神经保护作用。青春期持续的肥胖饮食 (obesogenic diet, OD) 降低了产生短链脂肪酸的细菌丰度, 但增加了兼性厌氧菌, 从而提高了结肠腔和血液循环中的内毒素浓度; 同时, 在 OD 喂养的小鼠中, 吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) 在结肠细胞中被激活, 并上调外周血犬尿氨酸 (kynurenine, KYN) 通路, 促进 KYN 及其下游代谢产物的产生, 包括血液和脑实质中的喹啉酸 (quinaldinic acid, QA) 和犬尿喹啉酸 (kynurenic acid, KNA); 此外, 浸润性内毒素刺激小胶质细胞向促炎表型方向发展, 从而引导 KYN 向 QA 方向代谢, 并增加海马细胞外谷氨酸水平; 随后, QA 诱导的 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能和谷氨酸能神经元传递失衡以及微生物来源的 LPS 诱导的神经炎症, 导致青春期小鼠海马的神经发生缺陷以及海马依赖的社会和认知功能受损。补充 EP 可促进产生丁酸的微生物增长。丁酸盐增多, 可抑制大肠埃希菌丰度, 从而抑制 OD 诱导的肠道生态失调和外周 KYN 通路。这有助于减轻 QA 相关的神经递质功能障碍和内毒素触发的神经炎症, 从而重塑了 OD 喂养小鼠的海马神经节律, 改善行为功能障碍^[62]。因此, 推测 EP 可以通过调节肠道微生物及代谢影响脑神经发育。

5.2 香菇来源的 β -葡聚糖

香菇是全球市场上很受欢迎的食用菌, (1,3)-(1,6)- β -葡聚糖是其主要的生物活性成分。据报道, 香菇可用于辅助治疗高脂血症、高血压、糖尿病等多种慢性疾病^[64]。然而, 源自香菇的 β -葡聚糖对高脂饮食诱导的神经炎症和认知能力下降的影响仍然未知。故有研究^[65]通过行为测试、微生物多样性、突

触超微结构、神经炎症,以及脑源性神经营养因子在关键脑区、前额叶皮层和海马的表达,来评估饲料中添加 β -葡聚糖对高脂饮食喂养小鼠构建的认知障碍动物模型的影响。实验证明补充香菇衍生的 β -葡聚糖可能通过下调小鼠肠道中厚壁菌门与拟杆菌门的比例,上调变形菌门的比例,维持结肠壁完整性,减轻高脂饮食诱导的炎症,从而抑制了高脂饲料喂养小鼠的小胶质细胞增生和神经炎症以及突触损伤,进而预防认知缺陷。

6 结语和展望

目前,由于病理的复杂性和当前治疗方法的局限性,NDDs给社会和家庭均带来了沉重的负担,创新的治疗方法也受到了越来越多的关注。天然来源的生物活性多糖在神经保护方面具有许多优势,如多靶向性、低毒性水平和潜在的协同效应^[66]。因此,多糖是一种很有前途的神经保护剂。生物活性多糖可通过抑制氧化应激、抗细胞凋亡、抗神经炎症和抑制兴奋性氨基酸毒性,以及调节脑-肠轴等多种机制,在

NDDs治疗中发挥作用。然而,现有研究主要集中在体外研究上,只有少数研究在动物模型中得到验证。关于这些生物活性多糖的药代动力学及其在体内和体外作用机制的差异,仍未阐明。这些生物活性分子的体内药代动力学,如吸收和代谢,仍需进一步研究。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

曾德洁、赵士兵参与文章总体设计,曾德洁、陈增辉、丁乾坤、孙夏青、孙琪参与论文的写作与修改。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The review was generally designed by ZENG Dejie and ZHAO Shibing. The manuscript was drafted and revised by ZENG Dejie, CHEN Zenghui, DING Qiankun, SUN Xiaqing, and SUN Qi. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2024-01-04
- Accepted: 2024-03-19
- Published online: 2024-06-28

参·考·文·献

- [1] MORRIS-ROSENDAHL D J, CROCQ M A. Neurodevelopmental disorders: the history and future of a diagnostic concept[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2020, 22(1): 65-72.
- [2] CORTESE S, SONG M J, FARHAT L C, et al. Incidence, prevalence, and global burden of ADHD from 1990 to 2019 across 204 countries: data, with critical re-analysis, from the Global Burden of Disease study[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28: 4823-4830.
- [3] ZEIDAN J, FOMBONNE E, SCORAH J, et al. Global prevalence of autism: a systematic review update[J]. *Autism Res*, 2022, 15(5):778-790.
- [4] JOHNSON K A, WORBE Y, FOOTE K D, et al. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(2): 147-158.
- [5] ZABLOTSKY B, BLACK L I, MAENNER M J, et al. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United States: 2009–2017[J]. *Pediatrics*, 2019, 144(4): e20190811.
- [6] MAENNER M, WARREN Z, WILLIAMS A, et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years : Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2023, 72(SS-2):1-14.
- [7] SUN Q Y, CHENG L, ZENG X X, et al. The modulatory effect of plant polysaccharides on gut flora and the implication for neurodegenerative diseases from the perspective of the microbiota-gut-brain axis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 1484-1492.
- [8] ZHAO Y, YAN B Y, WANG Z W, et al. Natural polysaccharides with immunomodulatory activities[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(2): 96-106.
- [9] MOHAMMED A S A, NAVEED M, JOST N. Polysaccharides; classification, chemical properties, and future perspective applications in fields of pharmacology and biological medicine (a review of current applications and upcoming potentialities) [J]. *J Polym Environ*, 2021, 29(8): 2359-2371.
- [10] ZHONG J, QIU X, YU Q, et al. A novel polysaccharide from *Acorus tatarinowii* protects against LPS-induced neuroinflammation and neurotoxicity by inhibiting TLR4-mediated MyD88/NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 163: 464-475.
- [11] OLASEHINDE T A, MABINYA L V, OLANIRAN A O, et al. Chemical characterization, antioxidant properties, cholinesterase inhibitory and anti-amyloidogenic activities of sulfated polysaccharides from some seaweeds[J]. *Bioact Carbohydr Diet Fibre*, 2019, 18: 100182.
- [12] OLASEHINDE T A, MABINYA L V, OLANIRAN A O, et al. Chemical characterization of sulfated polysaccharides from *Gracilaria gracilis* and *Ulva lactuca* and their radical scavenging, metal chelating, and cholinesterase inhibitory activities[J]. *Int J Food Prop*, 2019, 22:100-110.
- [13] MANLUSOC J K T, HSIEH C L, HSIEH C Y, et al. Pharmacologic application potentials of sulfated polysaccharide from marine algae[J]. *Polymers (Basel)*, 2019, 11(7): E1163.
- [14] OLASEHINDE T A, OLANIRAN A O, OKOH A I. Sulfated polysaccharides of some seaweeds exhibit neuroprotection via mitigation of oxidative stress, cholinergic dysfunction and inhibition of Zn-induced neuronal damage in HT-22 cells[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 251.
- [15] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 363-383.



- [16] BAI L, XU D, ZHOU Y M, et al. Antioxidant activities of natural polysaccharides and their derivatives for biomedical and medicinal applications[J]. *Antioxidants* (Basel), 2022, 11(12): 2491.
- [17] ABDUL WAHAB S M, JANTAN I, HAQUE M A, et al. Exploring the leaves of *Annona muricata* L. as a source of potential anti-inflammatory and anticancer agents[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 661.
- [18] KIM W S, KIM Y E, CHO E J, et al. Neuroprotective effect of *Annona muricata*-derived polysaccharides in neuronal HT22 cell damage induced by hydrogen peroxide[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(5): 1001-1012.
- [19] SHI X D, LI O Y, YIN J Y, et al. Structure identification of α -glucans from *Dictyophora echinovolvata* by methylation and 1D/2D NMR spectroscopy[J]. *Food Chem*, 2019, 271:338-344.
- [20] YU W X, LIN C Q, ZHAO Q, et al. Neuroprotection against hydrogen peroxide-induced toxicity by *Dictyophora echinovolvata* polysaccharide via inhibiting the mitochondria-dependent apoptotic pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 569-573.
- [21] CHU Q, ZHANG Y R, CHEN W, et al. *Apios americana* Medik flowers polysaccharide (AFP) alleviate cyclophosphamide-induced immunosuppression in ICR mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144: 829-836.
- [22] CHU Q, CHEN M, SONG D X, et al. *Apios americana* Medik flowers polysaccharide (AFP-2) attenuates H_2O_2 induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123: 1115-1124.
- [23] BYUN E B, CHO E J, KIM Y E, et al. Neuroprotective effect of polysaccharide separated from *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* Kudo against H_2O_2 -induced oxidative stress in HT22 hippocampus cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(8): 1344-1358.
- [24] ZHU Y X, DING X, WANG M, et al. Structure and antioxidant activity of a novel polysaccharide derived from *Amanita caesarea*[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3947-3954.
- [25] LI Z P, CHEN X, ZHANG Y F, et al. Protective roles of *Amanita caesarea* polysaccharides against Alzheimer's disease via Nrf2 pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 29-37.
- [26] HU W J, LI Z P, WANG W Q, et al. Structural characterization of polysaccharide purified from *Amanita caesarea* and its pharmacological basis for application in Alzheimer's disease: endoplasmic reticulum stress[J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 11009-11023.
- [27] WANG J, ZHANG Q B, ZHANG Z S, et al. Antioxidant activity of sulfated polysaccharide fractions extracted from *Laminaria japonica*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2008, 42(2): 127-132.
- [28] WANG J, LIU H D, JIN W H, et al. Structure-activity relationship of sulfated hetero/galactofucan polysaccharides on dopaminergic neuron[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 82: 878-883.
- [29] LIU H D, WANG J, ZHANG Q B, et al. Protective effect of fucoidan against MPP⁺-induced SH-SY5Y cells apoptosis by affecting the PI3K/AKT pathway[J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(6): E333.
- [30] JIANG W, CHEN L, ZHENG S K. Global reprogramming of apoptosis-related genes during brain development[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2901.
- [31] YUAN J Y, AMIN P, OFENGEIM D. Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20: 19-33.
- [32] HE Y F, XU W Z, QIN Y M. Structural characterization and neuroprotective effect of a polysaccharide from *Corydalis yanhusuo*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 157: 759-768.
- [33] LI Y J, GUAN S W, LIU C, et al. Neuroprotective effects of *Coptis chinensis* Franch polysaccharide on amyloid-beta ($A\beta$)-induced toxicity in a transgenic *Caenorhabditis elegans* model of Alzheimer's disease (AD)[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 113: 991-995.
- [34] LI Y J, WANG B M, LIU C, et al. Inhibiting c-Jun N-terminal kinase (JNK)-mediated apoptotic signaling pathway in PC12 cells by a polysaccharide (CCP) from *Coptis chinensis* against amyloid- β ($A\beta$)-induced neurotoxicity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 134:565-574.
- [35] CHEN J C, LI L, ZHANG X, et al. Structural characteristics and antioxidant and hypoglycemic activities of a heteropolysaccharide from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 236: 123843.
- [36] ZHANG S Z, ZHANG Q, AN L J, et al. A fructan from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge showing neuroprotective and immunoregulatory effects[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115477.
- [37] SU C, LI N, REN R R, et al. Progress in the medicinal value, bioactive compounds, and pharmacological activities of *Gynostemma pentaphyllum*[J]. *Molecules*, 2021, 26(20): 6249.
- [38] JIA D, RAO C G, XUE S X, et al. Purification, characterization and neuroprotective effects of a polysaccharide from *Gynostemma pentaphyllum*[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 122: 93-100.
- [39] YANG Q Q, ZHOU J W. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells[J]. *Glia*, 2019, 67(6): 1017-1035.
- [40] ABE N, NISHIHARA T, YOROZUYA T, et al. Microglia and macrophages in the pathological central and peripheral nervous systems[J]. *Cells*, 2020, 9(9): E2132.
- [41] GILHUS N E, DEUSCHL G. Neuroinflammation: a common thread in neurological disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 429-430.
- [42] ZHANG F H, WANG Z M, LIU Y T, et al. Bioactivities of serotonin transporter mediate antidepressant effects of *Acorus tatarinowii* Schott[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111967.
- [43] YAN C Y, ZHONG J, ZHANG Q, et al. *Acorus tatarinowii* polysaccharides and their preparation and application: CN202010110367. 4[P]. 2020-02-21.
- [44] XU M J, YAN T X, FAN K Y, et al. Polysaccharide of *Schisandra chinensis* Fructus ameliorates cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 237: 354-365.
- [45] XU M J, WANG J Y, ZHANG X Y, et al. Polysaccharide from *Schisandra chinensis* acts via LRP-1 to reverse microglia activation through suppression of the NF- κ B and MAPK signaling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 256: 112798.
- [46] CHEN Q L, TANG H L, ZHA Z Q, et al. β -D-glucan from *Antrodia camphorata* ameliorates LPS-induced inflammation and ROS production in human hepatocytes[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 104: 768-777.
- [47] GARIBOLDI M B, MARRAS E, FERRARIO N, et al. Anti-cancer potential of edible/medicinal mushrooms in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10120.
- [48] HAN C Y, GUO L, YANG Y, et al. Study on *Antrodia camphorata* polysaccharide in alleviating the neuroethology of PD mice by decreasing the expression of NLRP3 inflammasome[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(9): 2288-2297.
- [49] HAN C Y, SHEN H P, YANG Y, et al. *Antrodia camphorata* polysaccharide resists 6-OHDA-induced dopaminergic neuronal damage by inhibiting ROS-NLRP3 activation[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(11): e01824.
- [50] ARMADA-MOREIRA A, GOMES J I, PINA C C, et al. Going the extra (synaptic) mile: excitotoxicity as the road toward neurodegenerative diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 90.
- [51] QIANG X, XIA T, GENG B B, et al. Bioactive components of *Lycium barbarum* and deep-processing fermentation products[J]. *Molecules*, 2023, 28(24):8044.
- [52] KOU L, DU M Z, ZHANG C P, et al. Polysaccharide purified from *Lycium barbarum* protects differentiated PC12 cells against L-Glu-induced toxicity via the mitochondria-associated pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5533-5540.
- [53] YANG Y, LI J H, HONG Q, et al. Polysaccharides from *Hericium erinaceus* fruiting bodies: structural characterization, immunomodulatory activity and mechanism[J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3721.
- [54] ZHANG J R, AN S S, HU W J, et al. The neuroprotective properties of *Hericium erinaceus* in glutamate-damaged differentiated PC12 cells and an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11): E1810.
- [55] FENTON T M, JØRGENSEN P B, NISS K, et al. Immune profiling

- of human gut-associated lymphoid tissue identifies a role for isolated lymphoid follicles in priming of region-specific immunity[J]. *Immunity*, 2020, 52(3): 557-570.
- [56] WANG Q W, YANG Q Y, LIU X Y. The microbiota-gut-brain axis and neurodevelopmental disorders[J]. *Protein Cell*, 2023, 14(10): 762-775.
- [57] LI S, HU J L, YAO H Y Y, et al. Interaction between four galactans with different structural characteristics and gut microbiota[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(19): 3653-3663.
- [58] ZHU Y Y, DONG L E, HUANG L, et al. Effects of oat β -glucan, oat resistant starch, and the whole oat flour on insulin resistance, inflammation, and gut microbiota in high-fat-diet-induced type 2 diabetic rats[J]. *J Funct Foods*, 2020, 69: 103939.
- [59] HUANG J Q, WANG Q, XU Q X, et al. *In vitro* fermentation of *O*-acetyl-arabinoxylan from bamboo shavings by human colonic microbiota[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 27-34.
- [60] FENG H B, FAN J, SONG Z H, et al. Characterization and immunoenhancement activities of *Eucommia ulmoides* polysaccharides[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 136: 803-811.
- [61] WANG C Y, TANG L, HE J W, et al. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacological properties of *Eucommia ulmoides*: a review[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(2): 259-300.
- [62] SUN P H, WANG M L, LI Z N, et al. *Eucommiae cortex* polysaccharides mitigate obesogenic diet-induced cognitive and social dysfunction *via* modulation of gut microbiota and tryptophan metabolism[J]. *Theranostics*, 2022, 12(8): 3637-3655.
- [63] SAVITZ J. The kynurenine pathway: a finger in every pie[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 131-147.
- [64] SHENG K J, WANG C L, CHEN B T, et al. Recent advances in polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.): isolation, structures and bioactivities[J]. *Food Chem*, 2021, 358: 129883.
- [65] PAN W, JIANG P F, ZHAO J X, et al. β -Glucan from *Lentinula edodes* prevents cognitive impairments in high-fat diet-induced obese mice: involvement of colon-brain axis[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 54.
- [66] GUO T Y, AKAN O D, LUO F J, et al. Dietary polysaccharides exert biological functions *via* epigenetic regulations: advance and perspectives[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(1): 114-124.

[本文编辑] 吴 洋

学术快讯

上海交通大学公共卫生学院宋海云、季晓媛团队开发基于可拆分抗体冠化纳米粒子的肿瘤化学免疫治疗策略

2024年4月21日,上海交通大学公共卫生学院宋海云研究员、季晓媛副研究员和上海师范大学化学与材料科学学院的研究团队合作在 *Advanced Materials* 在线发表题目为 *Dismantlable coronated nanoparticles for coupling the induction and perception of immunogenic cell death* 的研究成果。

研究人员利用装载免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)诱导剂米托蒽醌(mitoxantrone, MTO)的介孔硅纳米粒子作为抗体冠化纳米粒子的内核,用肿瘤微环境响应性交联剂交联的抗T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)抗体构成抗体冠化纳米粒子的可拆解外壳,进一步偶联肿瘤新生血管靶向肽赋予抗体冠化纳米粒子靶向肿瘤组织的能力。该抗体冠化纳米粒子在肿瘤微环境中通过核-壳分离,分别作用于肿瘤细胞内部和肿瘤相关树突状细胞表面,将ICD信号的产生与免疫感应偶联,协同触发先天性和适应性免疫,进一步增强肿瘤对免疫检查点疗法的敏感性,为肿瘤的化学与免疫联合疗法提供了一种新方案。