

neurons from oxygen-glucose deprivation-induced injury [J].
J Cell Biochem, 2019, 120(3) : 4132-4139.

[27] Liu Y Y, Liao L, Chen Y, *et al*. Effects of daphnetin on lipid metabolism, insulin resistance and oxidative stress in OA-treated HepG2 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6) : 4673-4684.

[28] 李 敏, 南彩云, 朱继孝, 等. 绿萝花中抗 2 型糖尿病 PPARs 激动剂的筛选 [J]. 中成药, 2018, 40 (10) : 2285-2288.

[29] Naghibi F, Khalaj A, Mosaddegh M, *et al*. Cytotoxic activity evaluation of some medicinal plants, selected from iranian traditional medicine pharmacopoeia to treat cancer and related disorders[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1) : 230-239.

[30] Vinayagam R, Xu B J. 7, 8-Dihydroxycoumarin (daphnetin) protects INS-1 pancreatic β -cells against streptozotocin-induced apoptosis[J]. *Phytomedicine*, 2017, 24: 119-126.

[31] Zhang W, Zhuo S Q, He L, *et al*. Daphnetin prevents methicillin-resistant staphylococcus aureus infection by inducing autophagic response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 195-203.

[32] Deng H M, Zheng M, Hu Z L, *et al*. Effects of daphnetin on the autophagy signaling pathway of fibroblast-like synoviocytes in rats with collagen-induced arthritis (CIA) induced by TNF-alpha[J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154952.

[33] Lv H M, Liu Q M, Zhou J F, *et al*. Daphnetin-mediated Nrf2 antioxidant signaling pathways ameliorate tert-butyl hydroperoxide (t-BHP) -induced mitochondrial dysfunction and cell death[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 106: 38-52.

多糖抗衰老作用机制的研究进展

何 源¹, 王露露², 张 晶^{1,2*}

(1. 吉林农业大学, 吉林 长春 130118; 2. 长春科技学院, 吉林 长春 130600)

摘要:随着全球人口老龄化的日益严峻,探究多糖抗衰老作用机制已经成为了当下研究的重点。关于衰老的作用机制十分复杂,主要包括自由基学说、基因衰老学说、细胞凋亡学说、糖基化衰老学说、免疫学说、线粒体学说等。本文对多糖抗衰老作用机制进行总结归纳,以期为进一步相关研究提供参考。

关键词:多糖; 抗衰老; 作用机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2022)02-0528-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2022. 02. 035

多糖是由 10 个或 10 个以上单糖通过糖苷键缩合形成的聚合物,广泛存在于植物、动物、微生物中^[1],其中植物多糖来源广泛,在根、茎、叶、果实中均有发现,而且不具有细胞毒性^[2];微生物多糖主要来源于细菌、真菌、蓝藻,在自然界中的存在形式主要是分布在细胞表面上、分泌在培养基中,也是构成细胞的成分^[3];动物多糖来源于动物组织和器官中,主要存在于细胞基质中^[4]。虽然多糖在结构和组成上有着显著差异,但具有相似的生物活性,如抗氧化^[5]、调节免疫^[6]、抗肿瘤^[7]、调节肠道菌落^[8]等。

衰老是一种受外界环境、遗传等因素影响不可逆转的复杂的生物学过程,随着年龄的增长,生物体中各个组织器官逐渐衰退,进而导致其生理功能和免疫功能下降^[9],为减缓衰老带给人们的危害,开发出新的抗衰老药物是必要的。大量研究表明,多糖作为一种天然抗氧化剂具有抗衰老作用,其作用机制十分复杂,主要包括自由基学说、

基因学说、细胞凋亡学说、免疫学说、端粒学说、线粒体学说等,本文对此进行总结归纳,以期为进一步相关研究提供参考。

1 自由基学说

自由基衰老学说是由于生物体因其自身生理活动产生的自由基化学性质活泼,极易使各种生物膜的不饱和脂肪酸发生过氧化,形成脂质过氧化产物,并且这些产物具有毒性,影响细胞代谢,造成蛋白质和核酸的氧化损伤,从而导致机体衰老^[10]。

Yang 等^[11]发现,海棠果实多糖通过络合作用来清除活性氧和自由基形成过程中所需的金属离子,促进超氧化物歧化酶(SOD)从细胞表面释放,起到抗氧化和抗衰老的作用。有研究者利用 D-半乳糖(D-Gal)诱导的衰老小鼠模型进行实验,结果表明双孢蘑菇酸性多糖可增加小鼠体内 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)的活性,降低丙二醛(MDA)水平,从而起到抗

收稿日期: 2020-05-25

基金项目: 吉林省科技发展规划项目(20200404023YY)

作者简介: 何 源(1996—),男(满族),硕士,研究方向为天然产物化学。Tel: 17833125147, E-mail: 2833440573@qq.com

* 通信作者: 张 晶(1972—),女,博士生导师,研究方向为天然产物化学。E-mail: zhjing0701@163.com

衰老作用^[12]。Jing 等^[13]从茶树菇中提取分离出茶树菇酸性多糖 (Ac-MPS), 用 *D*-Gal 诱导小鼠衰老模型, 结果表明该成分在提高肝脏中 SOD、CAT、GSH-Px、总抗氧化能力 (T-AOC) 水平, 抑制脂质过氧化物 (LPO)、MDA 水平, 改善低密度脂蛋白 (LDL-C)、高密度脂蛋白 (HDL-C) 血脂方面具有良好的效果, 可减轻衰老带来的损害。有研究发现, 地黄花多糖主要通过提高机体 SOD 活性, 增强应激能力, 从而延长秀丽线虫的寿命^[14]。

2 基因学说

基因衰老学说的主要理论是由于启动子的甲基化与组蛋白的乙酰化使基因沉默, 进而加快机体的衰老^[15]。在遗传学方面, 有某些特异的“衰老基因”或基因家族也影响着生物体的寿命, 目前已经发现了增殖基因、衰老基因、长寿基因等, 在生长成熟的生命体中, 衰老基因的表达到在生物体的寿命与衰老进程中起着至关重要的作用^[16]。

国内有学者从三七中分离纯化出三七多糖 (MRP5A), 用秀丽隐杆线虫作为衰老模型, 从基因角度解释其抗衰老机制, 结果表明该成分可上调谷胱甘肽 S-转移酶 (gst-4) 基因表达, 提高氧化应激下存活率, 延长线虫寿命^[17]。还有研究发现, 灵芝水提物可减少线虫产卵量, 延长其产卵期^[18], 表明它对其生殖系统具有一定的影响, 在延长线虫的寿命上起到至关重要的作用, 并且可使老年秀丽隐杆线虫的基因表达谱恢复活力, 起到延缓衰老的作用。调节某些与衰老相关蛋白基因的表达也与生物体的寿命有着重要的关联, 邱竹等^[19]报道, 当归多糖可降低 *D*-Gal 诱导的衰老模型组小鼠睾丸组织匀浆上清液中 p53、p21 蛋白基因表达, 从而抑制睾丸衰老。有学者利用皮下注射 *D*-Gal 来制造小鼠衰老模型, 结果表明金福菇多糖可有效降低 *p16* mRNA 的表达, 从而起到抗衰老作用^[20]。另外, *p16* 基因是一种抑癌基因, 可诱导细胞老化、抑制细胞无限分裂来维持细胞周期稳态, 在细胞衰老中也起着重要作用^[21]。

3 细胞凋亡学说

细胞凋亡又称细胞程序性死亡, 是调节机体的生长发育和机体内细胞平衡的重要环节, 涉及到多个反应过程, 包括一系列基因的激活、凋亡调控分子之间的相互作用、蛋白水解酶的活化作用等^[22]。凋亡在机体的衰老中起着至关重要的作用, 细胞过度的凋亡或导致多种老年疾病的产生, 凋亡在机体内能清除已受损和功能发生障碍的细胞, 保持体内环境稳定, 但它也能清除或破坏不可替代的细胞, 导致病理改变诱发衰老^[23]。

细胞的衰老和细胞的增殖与凋亡密切相关, Ding 等^[24]从金福菇中提取分离出金福菇多糖组分 TLH-3, 利用流式细胞术对肺成纤维细胞 (HEL F) 的细胞周期和细胞凋亡进行分析, 结果表明该成分可减少细胞 G0/G1 停滞, 促进 DNA 合成和细胞增殖, 并减轻叔丁基过氧化氢 (t-BHP) 诱导的 HELF 细胞的衰老, 还能减轻氧化损伤, 保护 HELF 细胞免受 t-BHP 诱导的细胞凋亡。曲丹^[25]通过实验证明, 银耳多糖能抑制过氧化氢诱导的体外培养的乳鼠心肌细胞

凋亡的发生, 对心肌细胞具有保护作用, 还可通过提高清除自由基的氧化酶活性, 减少和抑制衰老小鼠模型的心肌细胞凋亡, 具有抗衰老作用。还有研究发现, 从绿藻和浒苔中提取到的低聚糖可调节凋亡相关基因和肠道微生物群来发挥抗衰老作用, 其原理是通过使 p53 和 FOXO1 去乙酰化来控制细胞周期并抑制细胞凋亡, 来延缓细胞的衰老^[26]。

4 免疫学说

免疫衰老涉及到机体对外界感染的应答力和持久免疫记忆的发展, 其进程包括 T 细胞受体的基因多态性减少、效应 T 细胞蓄积、胸腺的退化、初始 T 细胞的耗竭、衰老的慢性炎症状态^[27]。衰老所导致的免疫功能低下会诱发各类的疾病, 如阿尔兹海默症、糖尿病、动脉粥样硬化、帕金森等^[28], 通过合理的饮食及适量的运动可增强免疫力, 抑制炎症, 抵抗衰老。

张丽梅^[29]研究发现, 紫山药多糖可使衰老模型大鼠白细胞因子中的白细胞介素-2 (IL-2) 水平升高, 白细胞介素-6 (IL-6) 水平降低, 并且可使与许多慢性病和衰老相关的晚期糖基化终末产物^[30]水平降低, 减少疾病发生, 进而起到延缓衰老的作用。王庆辉等^[31]报道, 牡蛎多糖可使参与免疫、促进肝细胞合成的蛋白表达上调, 从而对抗免疫细胞产生蛋白水解酶, 保护正常的细胞和组织免受蛋白水解酶的损伤, 起到潜在的抗衰老作用。有研究发现, 玉郎伞多糖可升高 *D*-Gal 诱导衰老小鼠模型的胸腺、脾脏指数和 IL-2 水平, 降低血清中 IL-6 和晚期糖基化终末产物 (AGES) 水平, 在分子水平上提高免疫力, 具有对器官的保护作用及良好的免疫调节性^[32]。近年来, 多糖疫苗也被列入通过提高机体的免疫力来达到抗衰老作用的药物, 国外有学者对患有侵袭性肺炎球菌疾病住院老年人注射 23 价多糖疫苗 (23vPPV) 和 7 价肺炎球菌结合疫苗 (PCV7), 通过标准化的酶联免疫吸附法 (ELISA) 和调理吞噬 (OPA) 法来检测针对疫苗血清型的抗体, 接种后 6 年进行随访, 结果表明 2 种疫苗都可提高老年患者的免疫力, 进而起到延缓衰老的作用^[33]。

5 端粒学说

端粒学说认为, 染色体的端粒可维持染色体结构的完整性和稳定性, 随着细胞的连续分裂, 端粒逐步缩短甚至完全丢失, 细胞发生老化并丧失分裂能力而死亡, 这是老年人染色体端粒长度明显低于年轻人的原因^[34]。人类衰老及肿瘤的发生发展过程中伴随着细胞染色体末端端粒及端粒酶活性的变化, 端粒酶激活是细胞永生化或增殖的必要条件。端粒酶阳性细胞都是“干细胞”, 具有自我更新的能力和分化成多种类型细胞的能力, 随着细胞不断地增殖、分化, 细胞内端粒酶活性逐渐减弱以致于无法检测到^[35]。

马丽杰^[36]通过酶联免疫法发现, 锁阳多糖能显著增加小鼠睾丸组织端粒酶活性, 利用荧光定量 PCR 技术发现该成分可增加小鼠脑组织和血细胞相对端粒长度, 还能增加衰老小鼠骨髓和睾丸中端粒逆转录酶 mRNA 的表达, 使转

染细胞的端粒末端得到延长，从而起到延缓衰老的作用。还有学者报道，黄芪多糖可增加斑马鱼体内端粒酶活性，激活的端粒酶能有效抑制端粒酶长度变短，进而阻止端粒丢失，使细胞正常分裂并进行正常染色体复制^[37]。

6 线粒体学说

线粒体是真核细胞中重要的细胞器，是细胞进行有氧呼吸的主要场所，其作用是产生 ATP，为细胞提供能量，此外还可调节细胞增长和细胞周期，衰老的进程与线粒体功能的异常有着密切的联系^[38]。线粒体会产生内源性 ROS，自由基的产生使线粒体受到损伤，进而加快衰老进程^[39]。

有研究发现，经羊栖菜多糖处理后的老年小鼠与正常衰老小鼠相比，多个归属于线粒体的抗氧化蛋白升高，结果表明羊栖菜多糖可提高线粒体活性，有效减少线粒体 DNA 缺失片段的含量，保持线粒体 DNA 的完整性，进而起到抗衰老的作用^[40]。周越^[41]利用 H₂O₂ 制造人胚肺成纤维细胞（MRC-5）早衰模型，用贻贝肽和多糖进行干预处理，可使细胞进入 S 期及 G2/M 期，促进细胞增殖，并能缓解 H₂O₂ 对线粒体膜电位的损伤以维持线粒体功能，从而起到延缓衰老的作用。

7 展望

人口老龄化已成为当今社会面临的一个严重问题，随着年龄增长，人体各项机能会逐渐衰退，造成机体免疫力下降，生活质量降低，严重影响人们健康。大量研究发现，多糖在抗衰老方面具有很好的效果，并且毒性较低，但目前对其作用机制的研究仍处于初级阶段，还存在许多困难。例如，所提取得到的多糖大多为粗品，其中可能掺杂其他中药有效成分，需要对其进行分离纯化，并对分子量、单糖组成、糖苷键的链接顺序等作进一步分析，找出该成分抗衰老作用机制的关键因素；不仅要检测与衰老相关的指标，还要对其通路等作用途径进行更深入的考察；大多数多糖抗衰老实验只停留在药理活性阶段，临床实践较少，今后应结合中医理论的指导将该成分应用于临床。

随着对多糖抗衰老机制研究的不断完善，未来将会开发出更多相关新药来治疗因衰老引起的各种疾病。此外，分子生物技术及医疗手段正不断提升，对多糖等大分子活性物质联合其他药物治疗因衰老导致的各类疾病也会进行更深入的探索。

参考文献：

[1] Lowe J B, Marth J D. A genetic approach to mammalian glycan function[J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72: 643-691.

[2] 杨源涛, 段升仁, 孙丽娜, 等. 植物多糖的研究进展[J]. *当代化工研究*, 2017(6): 164-165.

[3] 朱桂兰, 童群义. 微生物多糖的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2012, 33(6): 444-448.

[4] 殷涌光, 韩玉珠, 丁宏伟. 动物多糖的研究进展[J]. *食品科学*, 2006, 27(3): 256-263.

[5] Wu Q H, Liu L, Miron A, *et al.* The antioxidant,

immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of *Spirulina*: an overview [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 90 (8) : 1817-1840.

[6] Li W J, Li L, Zhen W Y, *et al.* *Ganoderma atrum* polysaccharide ameliorates ROS generation and apoptosis in spleen and thymus of immunosuppressed mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 99: 199-208.

[7] Zhang W B, Xu P, Zhang H. Pectin in cancer therapy: a review [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 44(2): 258-271.

[8] Cuskin F, Lowe E C, Temple M J, *et al.* Human gut *Bacteroidetes* can utilize yeast mannan through a selfish mechanism [J]. *Nature*, 2015, 517(7533): 165-169.

[9] 曾 妮, 李文静, 师 雪, 等. 人体衰老的生理-心理-社会主要特征与标志及其测量研究概况 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(6): 1508-1510.

[10] Harman D. A theory based on free radical and radiation chemistry [J]. *J Gerontol*, 1956, 11(3): 298-300.

[11] Yang H, Hua Z L, Wang C. Anti-oxidation and anti-aging activity of polysaccharide from *Malus micromalus* Makino fruit wine [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 1203-1212.

[12] Li S S, Liu H, Wang W S, *et al.* Antioxidant and anti-aging effects of acidic-extractable polysaccharides by *Agaricus bisporus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 1297-1306.

[13] Jing H J, Li J, Zhang J J, *et al.* The antioxidative and anti-aging effects of acidic and alkaline extractable mycelium polysaccharides by *Agrocybe aegerita* (Brig.) Sing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 1270-1278.

[14] 李玉洁, 韩倩倩, 陈 鑫, 等. 地黄花多糖抗衰老作用及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(14): 3469-3471.

[15] Wang X F, Ma Z H, Cheng J J, *et al.* A genetic program theory of aging using an RNA population model [J]. *Ageing Res Rev*, 2014, 13: 46-54.

[16] 谢振华, 吴耀炯. 主要干性基因与衰老相关基因表达水平的相互拮抗关系 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41(7): 627-631.

[17] Feng S L, Cheng H R, Xu Z, *et al.* Antioxidant and anti-aging activities and structural elucidation of polysaccharides from *Panax notoginseng* root [J]. *Proc Biochem*, 2019, 78: 189-199.

[18] Cuong V T, Chen W D, Shi J H, *et al.* The anti-oxidation and anti-aging effects of *Ganoderma lucidum* in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 117: 99-105.

[19] 邱 竹, 姜 蓉, 汪子铃, 等. 当归多糖对 D-半乳糖致衰老小鼠睾丸的保护作用 [J]. *解剖学报*, 2019, 50(4): 506-511.

[20] 张春军, 董 凯, 董 琦, 等. 金福菇多糖对衰老大鼠 p16 基因表达影响 [J]. *中国医学创新*, 2018, 15(24): 19-22.

[21] Leontieva O V, Blagosklonny M V. CDK4/6-inhibiting drugs substitutes for p21 and p16 in senescence: duration of cell cycle arrest and MTOR activity determine geroconversion [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(18): 3063-3069.

[22] 李 敏, 林 俊. 细胞凋亡途径及其机制 [J]. *国际妇产科*

学杂志, 2014, 41(2): 103-107.

[23] 李 坚, 王艾琳, 孟繁军. 细胞凋亡与衰老关系的研究[J]. 北华大学学报 (自然科学版), 2005, 6(1): 43-46.

[24] Ding Q Y, Yang D, Zhang W N, *et al.* Antioxidant and anti-aging activities of the polysaccharide TLH-3 from *Tricholoma lobayense*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 85: 133-140.

[25] 曲 丹. 银耳多糖抗心肌细胞凋亡作用的实验研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2007.

[26] Liu X Y, Liu D, Lin G P, *et al.* Anti-ageing and antioxidant effects of sulfate oligosaccharides from green algae *Ulva lactuca* and *Enteromorpha prolifera* in SAMP8 mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 139: 342-351.

[27] Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck L B. The aging of the adaptive immune system [J]. *Transpl Int*, 2009, 22 (11): 1041-1050.

[28] 付小明, 花 芳, 胡卓伟. 细胞衰老与衰老相关性疾病[J]. 生理科学进展, 2012, 43(5): 376-380.

[29] 张丽梅. 紫山药多糖抗衰老活性及其机制研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2018.

[30] Cerami A. Hypothesis [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1985, 33: 626-634.

[31] 王庆辉, 李欣遥, 孙 悦, 等. 非标记定量蛋白质组方法分析牡蛎多糖抗 D-半乳糖导致的小鼠衰老作用[J]. 中国海洋药物, 2018, 37(1): 47-54.

[32] 段文明. 玉郎伞多糖抗衰老作用及机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.

[33] MacIntyre C R, Ridda I, Trent M J, *et al.* Persistence of immunity to conjugate and polysaccharide pneumococcal vaccines in frail, hospitalised older adults in long-term follow up [J]. *Vaccine*, 2019, 37 (35): 5016-5024.

[34] Greider C W. Telomere length regulation [J]. *Annu Rev Biochem*, 1996, 65: 337-365.

[35] 倪祖酶. 端粒酶介绍[J]. 细胞生物学杂志, 1998, 20(4): 145-151.

[36] 马丽杰. 锁阳多糖延缓衰老的作用及端粒酶调控机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2009.

[37] 夏广清, 韩晓娟. 黄芪多糖对斑马鱼发育及与衰老相关基因表达的影响 [J]. 中国药 学 杂 志, 2012, 47 (13): 1039-1041.

[38] Shigenaga M K, Hagen T M, Ames B N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1994, 91 (23): 10771-10778.

[39] Raha S, McEachern G E, Myint A T, *et al.* Superoxides from mitochondrial complex Ⅲ: the role of manganese superoxide dismutase[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(2): 170-180.

[40] 张 亚. 羊栖菜多糖 SFPS 组分抗衰老机制初步研究[D]. 温州: 温州大学, 2017.

[41] 周 越. 贻贝肽与贻贝多糖对衰老的干预作用及其机制[D]. 镇江: 江苏大学, 2013.