

多糖抗病毒作用研究进展 · 硫酸多糖抗病毒作用

王长云 管华诗

(青岛海洋大学海洋药物与食品研究所, 青岛 266003)

摘要 硫酸多糖的抗病毒活性,包括抗艾滋病毒 HIV-1 活性,在近年得以阐明。本文综述了硫酸多糖的抗病毒作用、抗病毒机理及其构效关系。硫酸多糖具有广阔的临床应用前景,其抗病毒作用值得深入研究。

关键词 硫酸多糖 抗病毒活性 综述

1 硫酸多糖抗病毒活性

硫酸多糖是指糖羟基上带有硫酸根的多糖,是抗病毒多糖中研究最多的一类多糖。包括从植物中提取的各种硫酸多糖、肝素、天然中性多糖的硫酸衍生物及人工合成的各种硫酸多糖,如:硫酸葡聚糖,硫酸戊聚糖,硫酸木聚糖,硫酸香菇多糖,岩藻依聚糖,卡拉胶等。硫酸多糖具有广泛的生物学性质,包括抗病毒、抗肿瘤、对免疫系统作用和抗凝活性。早在 30 年前就已知硫酸多糖的抗病毒性质。1964 年 Nahmias 等^[1]报道过肝素对 HSV 有抑制作用,但没有引起人们的重视,当时认为这种作用是非特异性的。直到 80 年代末研究发现几种聚阴离子物质是 HIV 复制的有效抑制剂^[2],才又引起对硫酸多糖抗病毒作用研究的兴趣。鉴于此,美国国家癌症研究所对海洋无脊椎动物筛选发现,其水相提取物显示了高百分率(23%)的抗 HIV 活性,而这些活性组分基本是硫酸多糖,而且许多提取物显示出类于硫酸葡聚糖和其他硫酸多糖的生物学特性^[3]。近年来,随着对硫酸多糖的抗病毒活性研究的深入,这类多糖引起了人们的极大关注^[4]。

硫酸多糖及某些多糖的硫酸化衍生物无论在体内还是在体外,都显示了不同程度的抗病毒活性。许多研究结果表明,硫酸葡聚糖和其他聚阴离子物质可干扰反转录病毒及其他病毒的吸附和侵入^[5,6],有些表现出对各种反转录病毒的逆转录酶(RTs)的抑制活性^[7-9]。有报道用硫酸葡聚糖和其他硫酸多糖,其剂量常低于细胞毒水平,可完全在体外抑制 HIV-1 复制^[10,11]。Nakashima^[7], Baba^[10]和 Ueno^[12]阐明了低分子量和高分子量硫酸葡聚糖,肝素,多聚硫酸木聚糖,核聚糖及甘草皂素对

HIV-1 细胞毒活性(CD4⁺ T 淋巴细胞)。HIV-1 对 CD4⁺ 淋巴细胞系 MT-4 感染几乎完全被硫酸葡聚糖(10 - 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)抑制, HIV-1 抗原阳性细胞在 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 硫酸葡聚糖存在时,经 12 天培养可被消除^[8]。

硫酸多糖,更一般地,聚硫酸化合物,不仅对 HIV 有抑制作用,还对其他被膜病毒具抑制作用,包括单纯疱疹病毒 HSV,巨细胞病毒(cytomegalovirus),流感 A 型病毒(influenza A virus),囊状胃炎病毒(vesicular stomatitis virus),反转录病毒(retroviruses)等^[10,13-16]。硫酸多糖对许多组织培养中的动物病毒,包括疱疹病毒、微小 RNA 病毒、节肢介体病毒、粘液病毒等具有抑制作用。肝素,硫酸葡聚糖和其他聚阴离子可抑制劳斯肉瘤病毒(Rous sarcoma virus),鸟肉瘤病毒(avian sarcoma virus)和鼠 Friend 白血病病毒。肝素在同样浓度范围内,可抑制 HIV-1 阳性细胞形态,而低分子肝素的抑制活性则相当低^[17]。Mizumoto^[11]和 Bagasra^[5]都用抑制 HIV-1 诱导的合胞体形成作为抗 HIV-1 活性试验的主要手段。

据报道,半合成硫酸多糖,如硫酸葡聚糖,多聚硫酸戊糖^[18],硫酸香菇多糖^[19]和硫酸呋喃核聚糖^[20]等可在体外抑制 HIV 引起的细胞病作用。香菇多糖是一种 -1,3-连接并带有 -1,6-侧链的葡聚糖,本身虽无抗 HIV 活性,硫酸化后却可抑制 HIV-1 产生的细胞病变^[4,21]。硫酸化烷基寡糖,如:硫酸化十八烷六麦芽糖,硫酸化十二烷五乳糖在体外 0.4 - 0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 即可抑制 HIV 感染,而无烷基的硫酸化寡糖抗 HIV 活性则较低^[22]。NCMCS (N-Carboxymethylchitosan-N, O-Sulfate)-几丁质的硫酸衍生物能抑制 HIV-1 在 CD4⁺ T 淋巴细胞中以及劳氏

鼠白血病病毒(Rauscher Leukemia virus,RLV)在鼠成纤维细胞中的繁殖^[23]。CRDS(Curdlan sulfate)也是一种合成的硫酸多糖,主链是-1,3-连接的D-葡聚糖,能在体外抑制HIV-1在H9细胞中的感染^[24,25]。

海藻、真菌及细菌的胞外和某些植物中均存在有天然的硫酸多糖。有报道海藻 *Fucus vesiculosus* 中的复合硫酸多糖岩藻依聚糖(fucoidan)具有体外HIV抑制活性。*Galaxea*, *Reniochalina* 和 *Pyrosoma* 中的多糖为硫酸藻聚糖(fucans),与岩藻依聚糖的结构类似,但支链较少^[31]。从帚状鹿角菜(*Pelvelia fastigiata*)中分离的硫酸多糖岩藻依聚糖,主要由岩藻糖-4-硫酸构成,能在体外抑制乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)与抗HBsAg抗体反应^[26]。近年,对红藻多糖卡拉胶的抗病毒作用研究引起了人们的注意(详见“卡拉胶及其抗病毒作用”)。

2 硫酸多糖抗病毒机理

一般认为,多糖抗病毒机制是对病毒复制早期阶段进行抑制,即抑制病毒向细胞表面的吸附。病毒结合多糖通过对被侵染细胞外部作用而抑制蚀斑形成,这一观点为绝大多数病毒学家所接受。对抑制作用模式的研究表明,病毒对细胞吸附被硫酸聚阴离子阻断。当存在多聚阳离子DEAE-葡聚糖和鱼精蛋白(可与聚阴离子抑制剂结合)时,抑制作用可被阻止或反转。类似特性在红藻抗疱疹病毒多糖中发现。然而,这些研究未揭示抑制作用是否由硫酸聚阴离子结合到病毒或细胞表面引起。病毒吸附到细胞原生质膜是一种静电现象,需要细胞表面和病毒间的分子亲和力。细胞表面这种亲和区域称为病毒受体。可能是强负电荷硫酸聚阴离子与病毒或细胞表面正电荷分子结合,从而立体地抑制吸附。与聚阴离子结合的正电荷分子可能在细胞受体附近或受体本身。相应地,聚阴离子可能与向细胞受体吸附的病毒分子或其附近结合。被膜单纯疱疹病毒含有聚氨基亚精胺即为可与硫酸聚阴离子结合的正电荷分子。

硫酸多糖的抗病毒作用机制也归功于对病毒向细胞吸附相关作用的抑制,即直接抑制病毒进入细胞或进入细胞后复制的某一步骤^[27-30]。普遍认为,硫酸多糖对HIV作用机制与其对HIV-1病毒颗粒向CD4⁺T-细胞膜吸附阻断能力有关^[6,27,29,31,32]。硫酸多糖与病毒gp120糖蛋白有专一性反应,并抑制病毒诱导的合体细胞形成^[33],而

合体细胞的形成是艾滋病人CD4⁺T-淋巴细胞衰竭的重要原因。HIV-1外壳糖蛋白gp120是与T淋巴细胞表面HIV受体分子CD4特异结合的部位,gp120V3区域带正电荷,硫酸多糖能与该区域结合,从而使病毒不能与CD4⁺T细胞结合,消除了HIV引起的细胞病变^[4]。

近些年的研究显示,细胞表面的硫酸类肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans)是HSV-1, HSV-2,假性狂犬病病毒(Pseudorabies virus),牛疱疹病毒(bovine herpes virus)的起始受体^[28,34,35]。硫酸化聚合物与这些糖蛋白上的阳电荷区域作用,导致这些区域的屏蔽作用,从而阻止病毒向阴电荷的硫酸类肝素的结合^[28]。HIV-1引起的合体形成是由于感染HIV-1T细胞与未感染HIV-1细胞表面结合,而硫酸多糖可有效抑制合体形成^[33]。已有实验证明,CD4分子衍生物的肽段和硫酸多糖有相似的抗HIV机理,均依靠与gp120带正电荷片段的静电作用来抵御HIV。这种机制也解释了硫酸多糖具有的广泛抗囊膜病毒能力,硫酸多糖靠静电作用与囊膜外膜蛋白质结合,占据了囊膜病毒与受体细胞结合的部位,使囊膜病毒不能感染细胞。

硫酸葡聚糖具有抗HIV-1作用,而葡聚糖无活性。硫酸葡聚糖和硫酸戊聚糖(及高浓度肝素和硫酸软骨素)的HIV-1的抑制活性是通过抑制合体形成和抑制HIV-1p24抗原向培养液的释放来证实的^[5]。63μg/ml硫酸葡聚糖(5,000—500,000Da),在一些实验中低至3μg/ml也未见合体形成。实际上,无论是SUP-T1,还是H9细胞,经12h至10d培养,无抑制剂存在时每微孔平均产生50-100个合体。有实验进一步表明,肝素和硫酸葡聚糖虽然都能抑制HIV-1吸附到CD4⁺T细胞上,但其作用方式有些不同。在一定条件下,肝素是gp120的V3区域障碍物,而硫酸葡聚糖则在抑制gp120与CD4的结合上更活跃^[36]。有报道硫酸多糖可与CD4分子位点(即OKT4A和Leu-3a)反应,并区别于那些gp120反应^[37]。硫酸葡聚糖可阻断向HIV-1主要中性区域的结合,而不干扰gp120-CD4反应。这些化合物进入靶细胞的细胞质也是可能的,倘若如此,其抗HIV-1活性主要位于细胞内水平,而不在细胞表面。

已知细胞表面硫酸类肝素和HSV糖蛋白间的多重作用与感染前期有关^[38,39]。所有对硫酸类肝素和肝素分子上的负电荷有贡献的硫酸基和羧基对病毒结合都是重要的,特别地,-D-氨基葡萄糖残基上

的 N-硫酸和 6-O-硫酸起关键作用^[40]。

其他硫酸多糖的抗病毒机理也有报道。右旋糖酐硫酸酯可阻断携有 HIV 的细胞与带有 CD4 的靶细胞生成合体细胞的过程,肝素和右旋糖酐硫酸酯在体外还可抑制与 HIV 有关的逆转录酶。放射性标记试验表明两者抗 HIV 的机理是抑制病毒吸附和合胞化过程,即它们既能抑制 HIV 细胞性病毒感染,也可抑制细胞间感染^[21]。硫酸化烷基寡糖可能从两方面抑制 HIV-1,一方面硫酸化烷基寡糖的寡糖部分与 HIV 囊膜糖蛋白有高度亲和性,这与其他硫酸多糖一致;另一方面其烷基部分与表面活性剂类似,可与病毒囊膜脂双层作用,破坏其囊膜^[22]。硫酸戊聚糖抑制 HIV 的机制也有报道,发现其抑制蛋白质苏氨酸/丝氨酸及酪氨酸激酶可能是抗 HIV-1 机制之一^[41]。实验表明,蛋白质酪氨酸激酶的抑制剂-herbimycin A 抑制酪氨酸磷酸化将减少 HIV-1 的细胞毒性,这更确认了这一机制。岩藻依聚糖抗 HIV 作用推测是由多糖与靶细胞膜上 HIV 结合位直接反应所致。但是, Gonzalez^[42]报道了上述硫酸多糖抗病毒模式的一个例外,认为卡拉胶抑制 HSV 病毒侵入后循环的某一步,但在此后的病毒蛋白合成开始之前(参见“卡拉胶及其抗病毒作用”)。

3 硫酸多糖构效关系

3.1 结构与构象

硫酸多糖的抗病毒活性由其结构决定。一般地,匀多糖的硫酸酯抗病毒活性大于杂多糖硫酸酯的活性^[11,43,44]。如:岩藻依聚糖、右旋糖酐、纤维素和角叉菜胶(卡拉胶)等硫酸化匀多糖有强的活性。Mizomoto 等^[11]报道,硫酸化匀多糖比硫酸化杂多糖有更强的抗人类 T 淋巴细胞病毒 Ⅱ 型(Human T Cell lymphotropic virus type-Ⅱ, HTLV-Ⅱ)活性。肝素硫酸化杂多糖只有弱抗 HTLV-Ⅱ 活性。说明不仅硫酸根在抑制病毒复制中起重要作用,结构也同样重要^[4]。

和其他多糖一样,硫酸多糖的高级结构比一级结构对其活性的影响更大。硫酸多糖抗病毒活性还随分子量或硫酸化程度变化^[45],而且,硫酸基的分布和在特定环境中适应特定形状的骨架也是影响多糖-病毒复合体形成的因素^[46]。结合区构象的柔性在硫酸多糖的抗病毒活性方面起重要作用^[46,47]。无规则盘绕的卡拉胶分子链的柔性随 3,6-脱水-半乳糖增加而增加,因而,α-卡拉胶柔性小于 β-卡拉

胶。研究发现,链柔性降低与抗病毒活性升高相关联^[48]。(参见“卡拉胶及其抗病毒作用”)。

3.2 硫酸基

硫酸多糖的抗病毒活性首先源于其聚阴离子特性。硫酸多糖对脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMC),脊髓灰质炎病毒(poliovirus)和 Cocksackievirus B₄ 具有抑制作用,但加入聚阳离子,如 DEAE-葡聚糖,对其抑制作用则具有反作用。然而也有报道,聚阳离子引起的病毒蚀斑增大与硫酸多糖的反应无关。

硫酸多糖的聚阴离子特性主要源于其分子中的硫酸基。硫酸多糖抗病毒谱的不同,可能与这些多糖骨架上硫酸基分布有关^[49]。卡拉胶和肝素等还具有抑制疱疹病毒复制的作用,但是如果将这些多糖的硫酸根除去,则上述活性随之消失。研究发现,有的自身无抗病毒活性的多糖经硫酸化后,表现出抗病毒活性;而有抗病毒活性的硫酸多糖被脱去硫酸根后,失去抗病毒活性,足见硫酸根对一些多糖抗病毒活性的重要性。

Bagasra 等^[50]对几种硫酸多糖、单糖、中性多糖和多肽的抗 HIV-1 活性进行了研究。抗 HIV-1 活性用 4 种不同的测定方法进行测定:(1) HIV 诱导合体形成;(2) 用公认的抗 HIV-1 物质预培养后细胞 HIV-1 感染力;(3) 对 CD4⁺靶细胞的保护能力;(4) 抗逆转录酶活性。此外,抗 HIV-1 物质毒性由其对细胞增殖、细胞毒作用、以及对凝血作用测得。结果表明,只有硫酸多糖(卡拉胶、岩藻依聚糖)和 1 种硫酸单糖氨基葡萄糖-6-SO₄⁻,具有显著抗 HIV-1 活性(体外),证实了硫酸基对抗病毒活性的作用。

Rider 等^[51]将化学修饰的肝素用于测定其体外抑制 HIV-1 复制和抑制其向 V3 loop 特定的单克隆抗体重组 HIV-1 gp120 的结合。结果显示,N-脱硫降低活性,而 N-乙酰化基本上可以恢复;选择性 O-脱硫也显著降低活性,而羧基还原影响甚微。这些结果表明,肝素的抗 HIV-1 活性不是简单地依赖于负电荷密度,而是特殊的结构,尤其是 O-硫酸对其活性影响较大。肝素通过向 gp120 上 V3 loop 结合而起抗 HIV-1 作用^[51]。无抗病毒活性的多糖如葡萄糖,当分子中引入硫酸基时,则有活性^[42]。这为利用相当便宜的寡糖带来了可能。这些寡糖在自然大量存在,可用简单的反应转为抗病毒化合物。香菇多糖具有抗肿瘤作用,并已在临床上应用,但不具有抗艾滋病作用。如果硫酸酯化后则具有显著的抗

艾滋病作用。未硫酸化的香菇多糖在 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下对 HIV-1 无抑制作用,而 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 硫酸化的香菇多糖完全保护 MT-4 细胞免受 HIV-1 侵染。硫酸根对其抗病毒活性强度有一定影响,发现硫酸化香菇多糖在每葡萄糖单位 1.7 个硫酸根时,抗 HIV-1 活性最强^[21]。此外,褐藻和红藻含有大量硫酸多糖,如硫酸岩藻聚糖(fucan sulfate),卡拉胶和硫酸半乳聚糖(galactan sulfate)等。这些多糖中的硫酸基在其生物活性中也起着重要作用。

硫酸化度(即每二糖单位硫酸基数量)是肝素等硫酸多糖生物活性的一个重要决定因素。一般地,硫酸根含量在每个糖残基平均含 1.5—2.0 为最佳^[44]。对一系列生物和非生物硫酸聚阴离子对单纯疱疹病毒的抑制作用进行的分析发现,抑制作用随分子中硫酸化程度而发生变化,当多糖中每个已糖单位含 1 个硫酸基时,抑制活性最强。De Clercq^[18]也报道,无硫酸根或硫酸根含量不足的右旋糖酐和肝素钠无抗 HIV-1 活性,认为每糖单位 2—3 个硫酸根时,可获得最佳抗 HIV-1 活性。Hatanaka 等人^[20]发现,硫酸呋喃核聚糖抗凝和抗 HIV 活性也依赖硫酸化程度。另有报道从裸藻属纤维裸藻中分离的 Paramylon 是 -1,3-葡聚糖,无抑制病毒作用,但硫酸衍生物有抗 HIV-1 活性。硫酸取代率 12.6% 的 Paramylon 在 0.14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 就能显著抑制 MT-4 细胞受 HIV-1 感染后所致的细胞病变^[52]。以 D-葡萄糖和 D-半乳糖为侧链的纤维素和支链纤维素硫酸化后,有抗 HIV 活性,且抗 HIV 活性随硫酸根取代率的增高而增高^[53]。

除硫酸基外,分子中其他基团是否也对其生物活性产生影响尚未可知。但最重要的是,硫酸基的引入引起多糖理化性质,特别是立体构象的变化,而构象变化恰恰是活性变化的决定因素。目前,对硫酸多糖构象与抗病毒活性关系的研究十分欠缺,将是今后重要发展方向。

3.3 分子量

硫酸多糖的抗病毒作用不仅与硫酸根相关,而且与分子量 M_r 有很大关系。已有实验证明,硫酸化的 Paramylon 抗 HIV 活性与 M_r 有关^[52]。肝素也如此,实验表明,其抑制 HIV 活性与其平均分子量相关^[21]。一般认为,多糖分子量 5000—6000 为最佳^[43]。其他一些匀多糖的硫酸酯,如岩藻依聚糖右旋糖、纤维素和 -卡拉胶等,是 T-淋巴细胞病毒型(HTLV-)的抑制剂,其活性除随硫酸根的含量变化外,还随分子量变化而变化。硫酸葡聚糖的

抗 HIV-1 活性随分子量的增加而增加,在 $M_r = 10000$ 时达到最大,硫酸葡聚糖抗其他囊膜病毒的能力也有近似的趋势^[14,16]。但是,一旦获得较小分子,其抑制作用并不依据分子大小。硫酸多聚葡萄糖(Sulfopolyglucin)是一种只含有 12 至 14 个葡萄糖残基的高度硫酸化分子,而只是一种弱抑制剂。

此外,抑制作用与分子侧链、糖苷键类型、硫酸键类型(砒或硫酸酯)有关。硫酸多糖的活性也与给药途径,剂量有关。和其他多糖一样,硫酸多糖也有一个最适剂量范围。

4 硫酸多糖的临床应用

有些硫酸多糖取得了较好的临床应用效果,但并非所有的硫酸多糖用于临床都取得良好结果。硫酸多糖用于临床有其不足之处,最主要的原因是分子量大和抗凝血问题。

4.1 分子量大

许多硫酸多糖和其他多糖一样,是高分子化合物,需通过机体不同的屏障,甚至细胞膜。例如硫酸葡聚糖临床试验中的一个问题是,其通过胃肠系统的吸收很差,因而要达到足够的血药浓度是不可能的^[54,55]。有报道硫酸葡聚糖及硫酸戊聚糖临床上治疗 AIDS 病,口服吸收差,且可能引起芽孢杆菌在肠中的过渡生长伴随肠粘膜组织的改变^[56]。而用静脉注射硫酸葡聚糖及硫酸戊聚糖治疗未见有效,且连续用药有毒,表现为抗凝血和血小板减少^[57]。大分子多糖也不能透过皮肤用于局部皮肤 HSV-1 感染。可能的解释是硫酸葡聚糖及硫酸戊聚糖的低渗透性,或大量与膜蛋白结合,而且由于其 M_r 较大及强阴离子性质,很可能只停留在血管内而不能到达治疗的组织。

而小分子寡糖,如硫酸葡聚糖(MW5,000),可容易地通过这些屏障。肝素寡糖在鼠经口给药实验中,在血中发现了寡糖,表明,寡糖在体内比早先设想的具有更好的扩散性^[58]。

4.2 抗凝血

硫酸多糖因其具有强阴离子性,一般都表现出不同程度的抗凝血活性^[59]。如低分子量的右旋糖硫酸酯具有抗凝血作用,作为抗血栓药物已在临床上应用。但在抗艾滋病作用中,抗凝血就成了一个需克服的副作用。低分子硫酸葡聚糖和肝素对人无毒性,但有抗凝活性。然而,后者限制了这类化合物在体内治疗应用的药效。

Bagasra 等人^[50]研究显示,几种硫酸多糖具强

抗 HIV-1 活性,但也显示出抗凝活性,可引起严重的出血问题,因此,很可能不适于临床试验。只有卡拉胶、岩藻依聚糖和氨基葡萄糖-6-SO₄⁻似乎结合了高抗 HIV-1 活性和低抗凝特性,并鉴于其口服吸收潜力,可提供临床试验。Carlucci 等人^[47]最近对卡拉胶的抗栓活性测定结果显示,其抗疱疹病毒活性与抗凝作用无关。卡拉胶只在比 IC₅₀相当高的浓度下才显示出很低的抗凝活性,有的则完全没有抗凝活性。在天然卡拉胶中,μ/-型(1C₃ 级分)显示出与强抗病毒作用和弱抗凝作用间的最佳关系,是很有前途的化合物。氨基葡萄糖-6-SO₄⁻是一种单糖,分子相当小,而且,该化合物似乎对合胞体形成有抑制作用,显示出对无病毒颗粒细胞的抗 HIV-1 活性,对靶细胞具保护作用,并表现出相当好的抗 RT 活性。氨基葡萄糖-6-SO₄⁻已用于口服治疗骨关节炎,其吸收、分布和排泄状况均较理想。该化合物可通过胃肠道吸收,无细胞毒性,并可被机体所有器官生物利用,包括脑、睾丸和肺^[50]。该化合物可作为一种抗 HIV-1 化合物进入临床研究。因此,小分子化合物,如氨基葡萄糖-6-SO₄⁻具有显著抗 HIV-1 活性而无抗凝活性,理所当然值得进一步研究。

据报道,肝素化学修饰产物也显示其抗病毒活性与抗凝作用无关联^[60,61]。对于大多数硫酸多糖来说,由于其副作用很大,也必须改造它们的性质使之失去不利因素,才能在临床上有效应用。

4.3 硫酸多糖药物

除了肝素有较强的抗凝活性之外,一般来说,硫酸多糖,如低分子肝素以及右旋糖酐硫酸酯,对人体没有足以妨碍临床使用的毒性。硫酸聚阴离子中硫酸氨基多糖 L5 等已被临床接受。有临床试验表明,硫酸葡聚糖也许可以用于临床^[62]。但目前上市的糖类药物为数尚不多。然而,近些年的研究表明,多糖在 AIDS,肝炎等疑难病症的治疗方面显示了诱人的应用前景。

硫酸多糖用作抗病毒药物突出的例子是抗 HIV 药物 Hoe/Bay 946 (1987 年联邦德国 Bayer 与 Hoechst 公司联合研制),其化学成分是木聚糖硫酸酯,分子量 $M_r = 6000$,平均每个单糖残基含有 1.8 个硫酸根。Hoe/Bay 946 为一种蛋白激酶-C 抑制剂,主要是干扰 HIV 穿透进入 CD4 细胞。体外试验 25μg/mL 时,能 100%抑制 RT 及合体细胞的生成,体内按 12.5—50mg/Kg 给药,获得满意结果^[41]。除抗凝血外未发现其他严重副作用,临床上取得了良好的结果。

可以相信,随着糖化学分离、提纯、合成和生物学、医学研究的不断深入,以及多糖制药工艺的进一步发展,硫酸多糖抗病毒药物将会具有更加广阔的市场。

参考文献

- [1] Nahmias A. J. and S. Kibrick, 1964. J. Bacteriol. 87: 1060 - 1066.
- [2] Ito M., M. Baba, A. Sato, et al., 1987. Antiviral Res. 7: 361 - 367.
- [3] Beutler A. A., T. C. McKee, R. W. Fuller, et al., 1993. Antiviral Chem. Chemother. 4(3): 167 - 172.
- [4] 周 靛, 蒙义文, 1997. 应用与环境生物学报, 3(1): 82 - 90.
- [5] Bagasra O., and H. W. Lischner, 1988. J. Infect. Dis. 158: 1084 - 1087.
- [6] Baba M., R. Pauwels, R. Balzarini, et al., 1988. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 85: 6132 - 6136.
- [7] Nakashima H., Y. Kido, N. Kobayashi, et al., 1987. Antimicrob. Agents Chemother. 31(10): 1524 - 1528.
- [8] Nakashima H., O. Yoshida, T. Tochikura, et al., 1987. Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 78: 1164 - 1168.
- [9] Nakashima H., T. Matsui, O. Yoshida, et al., 1987. Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 78: 767 - 771.
- [10] Baba M., R. Snoeck, R. Pauwel, et al., 1988. Antimicrob. Agents Chemother. 32: 1742 - 1745.
- [11] Mizumoto K., I. Sugawara, W. Ito, et al., 1988. J. Exp. Med. 158: 145 - 151.
- [12] Ueno R., and S. Kuno, 1987. Lancet 2: 796 - 797.
- [13] Schols D., E. De Clercq, J. Balzarini, et al., 1990. Antiviral Chem. Chemother. 1: 233 - 240.
- [14] Witvrouw M., D. Schols, G. Andrei, et al., 1991. Antiviral Chem. Chemother. 2: 171 - 179.
- [15] Witvrouw M., D. Schols, G. Andrei, et al., 1992. Antiviral Chem. Chemother. 3: 351 - 360.
- [16] Witvrouw M., J. A. Este, M. Q. Mateu, et al., 1994. Antiviral Chem. Chemother. 5(5): 297 - 303.
- [17] Nagumo T., and H. Hoshino, 1988. Jpn. J. Cancer Res. (Gann) 79: 9 - 11.
- [18] De Clercq E., 1989. J. Antimicrob. Chemother. 23 (Suppl. A): 35 - 46.
- [19] Hatanaka K., T. Yoshida, T. Uryu, et al., 1989. Jpn. J. Cancer Res. 80: 95 - 98.
- [20] Hatanaka K., I. Nakajima, T. Yoshida, et al., 1991. J. Carbohydr. Chem. 10: 681 - 690.
- [21] 方唯硕, 译 (Gao H., et al.), 1993. 国外医药·植物药分册, 8(2): 65 - 69.
- [22] Uryu T., N. Ikushima, K. Katsuraya, et al., 1992. Biochem. Pharmacol. 43(11): 2385 - 2392.
- [23] Sosa M. A., F. Frazely, J. A. Koch, et al., 1991. Biochem. Biophys. Res. Commun. 174: 489 - 496.
- [24] Aoki T., Y. Kaneko, M. S. Stefanski, et al., 1991. AIDS Res. Hum. Retrovirus 7: 409 - 416.

- [25] Jagodzinski P. P. , R. Wiaderkiewicz , G. Kurzawski , et al. , 1994. *Virology* 202 :735 - 745.
- [26] Venkateswararm , S. Pinayur , I. Millman , et al. , 1989. *Planta Med.* 55 :265 - 270.
- [27] Baba M. , M. Nakajima , M. Schol , et al. , 1988. *Antiviral Res.* 9 : 335 - 343.
- [28] Neyts J. , R. Snoeck , D. Schols , et al. , 1992. *Virology* 189 :48 - 58.
- [29] Mitsuya H. , D. J. Looney , S. Kuno , et al. , 1988. *Science* 240 : 646 - 649.
- [30] Schols D. , R. Pauwels J. , Desmyter , et al. , 1990. *Virology* 175 : 556 - 561.
- [31] Nakashima H. , O. Yoshida , M. Baba , et al. , 1989. *Antiviral Res.* 11 :233 - 246.
- [32] Schols D. , M. Baba , R. Pauwels , et al. , 1989. *J. AIDS* 2 :10 - 15.
- [33] Baba M. , D. Schols , R. Pauwels , et al. , 1990. *J. AIDS* 3 :493 - 499.
- [34] Okazaki K. , T. Matsuzaki , Y. Sugahara , et al. , 1991. *Virology* 181 :666 - 670.
- [35] Kari B. and R. Gehrz , 1992. *J. Virol.* 66 :1761 - 1764.
- [36] Harrop H. A. , C. C. Rider , and D. R. Coombe , 1992. *Biochem. Society Trans.* 20 :163S.
- [37] Lederman S. , R. Gulick , and L. Chess , 1989. *J. Immunol.* 143 : 1149 - 1154.
- [38] Herold B. C. , WuDunn D. , Soltys N. et al. , 1991. *Virology* 65 : 1090.
- [39] Shieh M. and Spear P. G. , 1994. *J. Virol.* 68 :1224.
- [40] Herold B. C. , Gerber S. I. , Polonsky T. , et al. , 1995. *Virology* 206 :1108.
- [41] Srivastava A. K. , R. P. Sekaly , and J. L. Chiasson , 1993. *Mol. And Cellul. Biochem.* 120 :127 - 133.
- [42] Gonz áez M. E. , B. Alarcon , and L. Carrasco , 1987. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31 (9) :1388 - 1393.
- [43] 方积年 , 1993. *中国药学杂志* , 28 (7) :393 - 396
- [44] 胡文祥 , 王来曦 , 恽榴红 , 1994. *科学 (中译本)* , 3 :4 - 8
- [45] Witvrouw M. , Desmyter J. and De Clercq E. , 1995. *Antiviral Chem. Chemother.* 5 :345.
- [46] Kolender A. A. , Matulewicz M. C. and Cerezo A. S. , 1995. *Carbohydr. Res.* 273 :179.
- [47] Carlucci M. J. , C. A. Pujol , M. Cancia , et al. , 1997. *Intern. J. Biol. Macromolecules* 20 :97 - 105.
- [48] Yalpani M. , 1988. In: *Polysaccharides Syntheses. Modifications and structure property relations.* Elsevier. Amsterdam. 444.
- [49] Damonte E. J. , Neyts , C. A. Pujol , et al. , 1994. *Biochem. Pharmacol.* 47 (12) :2187 - 2192.
- [50] Bagasra O. , P. Whittle , B. Heins , et al. , 1991. *J. Infection Diseases* 164 :1082 - 1090.
- [51] Rider C. C. , D. R. Coombe , H. A. Harrop , et al. , 1994. *Biochem.* 33 :6974 - 6980.
- [52] Koizumi N. , 1993. *Antiviral Res.* 21 (1) :1 - 4.
- [53] Yamamoto I. , K. Takayama , K. Honma , et al. , 1991. *Carbohydr. Polymers* 14 :53 - 63.
- [54] Abrams D. I. , S. Juno , R. Wong , et al. , 1989. *Ann. Intern. Med.* 110f :183 - 188.
- [55] Lorensten K. , C. Hendrix , J. Collins , et al. , 1989. *Ann. Intern. Med.* 11 :561 - 566.
- [56] Wells C. L. , and F. S. Rhamé , 1990. *J. AIDS* 33 :361 - 365.
- [57] Flexer C. , P. A. Barditch-Crovo , D. M. Kornhauser , et al. , 1991. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35 :2544 - 2550.
- [58] Larsen A. K. , D. P. Lund , R. Larger , et al. , 1986. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 :2964 - 2968.
- [59] 向道斌 , 李晓玉 , 1992. *国外医学:药学分册* , 19 :1 - 5.
- [60] Baba M. , De Clercq E. , D. Schols , et al. , 1990. *J. Infection Diseases* 161 :208 - 213.
- [61] Barzu T. , Level M. , Petitou M. , et al. , 1993. *J. Med. Chem.* 36 :3546.
- [62] Abrams D. , M. Gottlieb , M. Greco , et al. , 1988. *AIDS/ HIV Experimental Treatment Directory.* American Foundation for Aids Research , New York

Advances of Researches on Antiviral Activities of Polysaccharides · Antiviral Activities of Sulfated Polysaccharides

Wang Changyun Guan Huashi

(Marine Drug and Food Institute , Ocean University of Qingdao , Qingdao 2669003)

Abstract The antiviral activities including anti-HIV activity of sulfated polysaccharides have been clarified recently. We reviewed the antiviral activities of sulfated polysaccharides , the mechanisms of antiviral activities , and the relationship between their antiviral activities and structures. It is worth to make thorough studies on the antiviral effects of polysaccharides for their wide prospects of clinical application as antiviral drugs.

Key words sulfated polysaccharides , antiviral activities , review