

景永帅, 张钰炜, 李佳瑛, 等. 硒多糖的合成方法、结构特征和生物活性研究进展 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(7): 374–381. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020050188

JING Yongshuai, ZHANG Yuwei, LI Jiaying, et al. Research Progress of Synthesis Methods, Structural Characteristics and Biological Activities of Selenium Polysaccharides[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(7): 374–381. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020050188

· 专题综述 ·

硒多糖的合成方法、结构特征和生物活性研究进展

景永帅¹, 张钰炜¹, 李佳瑛¹, 袁鑫茹¹, 郑玉光², 吴兰芳^{2,*}, 张丹参^{1,*}

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018;

2. 河北中医学院药学院, 河北石家庄 050200)

摘要: 硒多糖是多糖的硒化产物, 具备硒和多糖两者生理活性, 且具有较高的药用和保健价值, 在抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等方面具有较好的应用前景。天然硒多糖种类少、含量少、结构复杂, 并且活性机制尚不完全清楚, 不利于硒多糖的研究与应用。因此寻找高效的硒多糖合成方法以及结构与活性关系的研究成为近几年关注热点。本文重点总结了三种硒多糖制备法: 植物转化法、化学合成法和微生物转化法, 同时对硒多糖的结构分析方法和生物活性进行了综述, 旨在为硒多糖制备及开发应用提供理论依据。

关键词: 硒多糖, 合成方法, 结构特征, 生物活性

中图分类号: TQ281

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2021)07-0374-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020050188

Research Progress of Synthesis Methods, Structural Characteristics and Biological Activities of Selenium Polysaccharides

JING Yongshuai¹, ZHANG Yuwei¹, LI Jiaying¹, YUAN Xinru¹, ZHENG Yuguang²,
WU Lanfang^{2,*}, ZHANG Danshen^{1,*}

(1. College of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology,
Shijiazhuang 050018, China;

2. College of Pharmacology, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China)

Abstract: Selenium polysaccharides (SP) is the selenide product of polysaccharides. It has high medicinal and health value, possesses physiological activities of selenium and polysaccharides. SP has good application in anti-tumor, anti-oxidation, immune regulation, and etc. Due to its less species, less contents, complex structure, and unclear mechanism, there are not conducive to the research and application of SP. Therefore, researching efficient SP synthesis methods and the relationship between structure and activity have become a hot topic in recent years. This article focuses on three preparation methods of SP: Plant transformation method, chemical synthesis method and microbial transformation method. At the same time, the analysis methods of structural characteristics and biological activity of SP are summarized, in order to provide theoretical basis for development and application of SP.

Key words: selenium polysaccharides; synthesis method; structural characteristics; biological activity

收稿日期: 2020-05-18

基金项目: 中央财政公共卫生专项“中药资源普查项目”(Z135080000022); 河北省重点研发计划项目生物医药专项(20372509D); 河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2020117)。

作者简介: 景永帅(1985-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 天然药物化学, E-mail: cjys1985@126.com。

* 通信作者: 吴兰芳(1985-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 药食两用资源开发与利用, E-mail: wulanfang757@163.com。

张丹参(1961-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理学, E-mail: zhangds2011@126.com。

硒(Se)是人体内必需的膳食微量元素,与人体健康密不可分,在抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、降血糖等方面都发挥着重要的作用^[1]。人体中缺乏硒会引起多种疾病,如克山病、大骨节病、癌症、甲状腺功能障碍、心脑血管疾病和免疫缺陷等^[2]。并且人体内不能合成硒,只能通过食物来摄取,2017 年中国营养学会公布中国居民膳食硒的摄入量,推荐 14 岁以上居民每日摄入膳食硒量为 60 μg ^[3],因此补硒剂越来越受到人们的关注。硒多糖作为一种理想的补硒剂,不仅克服了无机硒在体内停留时间短、生物利用度较低、毒性较大等缺点,还具有高于多糖和硒的药理活性,更易被机体吸收和利用。

硒多糖主要以 1 \rightarrow 3-糖苷键连接,不仅保持了多糖的活性结构、生物利用度,且发挥了硒的药理作用,提高了二者的生物活性^[4]。Liu 等^[5]通过对比紫花苜蓿多糖和硒修饰多糖,发现后者具有更稳定的结构、更好的抗氧化和神经保护作用。天然硒多糖主要来源于植物和微生物,但含量有限,不足以应用到产品开发中,因此,硒多糖的合成与合成方法的优化受到广泛关注。研究发现,改变硒多糖的合成条件,可能会影响生物活性的构效机制以及结构特征^[6]。

本文通过综述硒多糖的植物转化法、化学合成法和微生物转化法,并分析总结各个方法的优缺点,概述利用原子荧光光谱法、气相色谱法、高效凝胶渗透色谱法、扫描电镜法、紫外光谱法、红外光谱法、热重分析法和拉曼光谱法等对硒多糖结构进行表征,最后对硒多糖的抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、降血糖等生物活性进行总结,旨为硒多糖的价值在食品、药品和保健品等方面得到更好的开发、综合利用及研究提供参考。

1 硒多糖的合成方法

自然界中的硒多糖主要存在于植物体内,但其种类少、含量少和结构复杂等缺点导致其应用范围小。通过对多糖进行硒化修饰制备硒多糖,可提高其生物利用度,使其广泛应用于多领域。不同合成方法、条件制备出的硒多糖往往结构特征会有所差异。硒多糖合成的方法主要包括植物转化法、化学合成法和微生物转化法。

1.1 植物转化法

植物转化法是向植物喷施无机硒,利用植物的根或叶吸收,通过机体代谢与转化,将环境中的硒元素与植物多糖结合转化为硒多糖^[7]。王清华等^[8]和俞浩等^[9]根据植物生长的不同时期和不同使用剂量向植物叶面喷施亚硒酸钠,发现在果实膨大期硒含量增幅最大,可溶性糖含量也有显著性提高,过高的亚硒酸钠浓度会导致多糖含量下降。Zhu 等^[10]和 Galinha 等^[11]采用盆栽实验,用不同浓度的硒化试剂改变土壤中硒含量,观察植物的富硒能力,发现富硒后植物中的硒含量、总糖含量均增加,说明土壤中硒含量可以有效改善植物对硒的富集能力。叶面喷施

富硒和土壤富硒均可使植株中硒含量提高,但对植物体内多糖含量影响较大,所得硒多糖含量较少^[12]。此外对施硒条件要求高,除考虑植物生长状态和硒化试剂剂量外,还应注意植株健康状态、土壤酸碱度、微生物种类、土质情况和土壤吸附作用等因素对植物体内硒转化的影响。

1.2 化学合成法

化学合成法是利用多糖链上的 -OH、-NH₄、-CHO 等活性基团与硒化试剂发生反应,从而将无机硒以共价键形式结合到多糖链上。以硒酸盐、氯氧化硒和有机硒化合物为硒化试剂制备硒多糖的方法如下。

1.2.1 硒酸盐为硒化试剂 采用单体硒、亚硒酸盐或硒酸盐为硒化试剂合成硒多糖,这种方法几乎没有改变多糖的空间结构,保持了多糖的大部分生物活性。以 H₂SeO₃、HNO₃ 和 BaCl₂ 的硒化体系反应^[4,13](图 1)为例, BaCl₂ 与羟基具有较强的配位性,增强氧上的亲核性,硒元素结合到多糖的羟基上,形成稳定单一的配合物。部分亚硒酸盐或硒酸盐合成硒多糖方法如表 1。

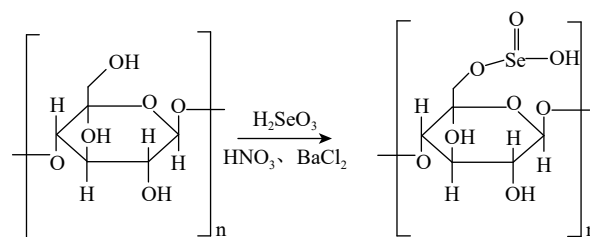


图 1 硒酸盐合成硒多糖反应图

Fig.1 Reaction diagram of selenium polysaccharide synthesis from selenate

由表 1 可以看出,不同多糖硒化后硒含量有所差别,这可能与多糖的纯度、分子量、单糖组成和提取工艺等因素有关。硒化反应时可采用磁力搅拌、微波辅助和超声辅助加快反应,其中微波辅助硒化可有效减少反应所需时间。

1.2.2 氯氧化硒为硒化试剂 以氯氧化硒(SeOCl₂)为硒化试剂有两种反应机理,一种可能与多糖上两个具有顺式结构的-OH 作用生成亚硒酸酯型化合物^[22](图 2a)。另一种可能与光气(COCl₂)和多糖作用相似,两个相邻单糖上的-OH 与 SeOCl₂ 作用形成环形结构的硒酸酯(图 2b)^[12,22]。Gao 等^[23]采用氯氧化硒对大蒜多糖进行硒化修饰,成功制备出硒多糖。但 SeOCl₂ 制备不稳定,易水解,还会产生有毒气体,因此不是硒多糖实验研究的首选制备方法,有待进一步改善和发展。

1.2.3 有机硒化合物为硒化试剂 通过添加不同种类的有机硒化合物,对糖链上的-OH、-NH₄ 等活性基团进行修饰,从而得到硒多糖。邹修文^[24]将羧酸硒醚与灵芝多糖发生乙酰化反应,生成含 C-Se-C 结构的硒多糖,并且显著增加多糖的体外抗肿瘤活性,提高

表 1 部分亚硒酸盐或硒酸盐合成硒多糖方法
Table 1 Synthesis of selenium polysaccharide from selenite or selenite

硒多糖	合成方法	硒含量($\mu\text{g/g}$)	文献
蕨麻硒多糖(SePAP)	投料比PAP: $\text{H}_2\text{SeO}_3 = 1:0.81$, 用甲酰胺充分溶解, 加入固体超强酸量49.37 mg, 78.39 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应134.84 min。	8518.81	[14]
红枣硒多糖(Se-RJP)	RJP 0.20 g, 加入20 mL 0.75% HNO_3 溶解, 再加入0.3 g Na_2SeO_3 , 70 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应6 h。	4454	[15]
硒化魔芋葡甘寡糖(KOGM-Se)	聚合度2~8的KOGM 0.50 g, 加入50 mL 0.5% HNO_3 溶解, 加入0.61 g Na_2SeO_3 和0.86 g BaCl_2 , 70 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应9 h。	5900	[16]
茶硒多糖(ASE-tps1、CSe-tps1)	Tps1 0.50 g, 加入50 mL HNO_3 溶解, 加入0.5 g Na_2SeO_3 和0.1 mol/L BaCl_2 , 75 $^\circ\text{C}$ 反应8 h。	1.12~2.12、1.88~2.36	[17]
红芪硒多糖(Se-RHP)	RHP 0.4 g, 溶于40 mL 0.6% HNO_3 , 加入 Na_2SeO_3 和 BaCl_2 , 65 $^\circ\text{C}$ 搅拌反应8 h。	3290	[18]
款冬花硒多糖	$[\text{m}(\text{Na}_2\text{SeO}_3):\text{m}(\text{款冬花多糖})] = 1:1$, 用去离子水溶解多糖, 加入3.51% AlCl_3 和 Na_2SeO_3 , 55 $^\circ\text{C}$ 微波反应40 min, 微波功率410 W。	3740	[19]
化香树果序硒多糖	$[\text{m}(\text{Na}_2\text{SeO}_3):\text{m}(\text{化香树果序多糖})] = 1.60$, 用去离子水溶解多糖, 加入4.56% AlCl_3 和 Na_2SeO_3 , 75 $^\circ\text{C}$ 微波反应35 min, 微波功率360W。	3580	[20]
扁藻胞外硒多糖	扁藻胞外多糖1.0 g, 加入100 mL 3% HNO_3 溶解, 加入1.0 g BaCl_2 和1.2 g Na_2SeO_3 , 60 $^\circ\text{C}$ 超声反应8 h, 超声功率70 W。	7500	[21]

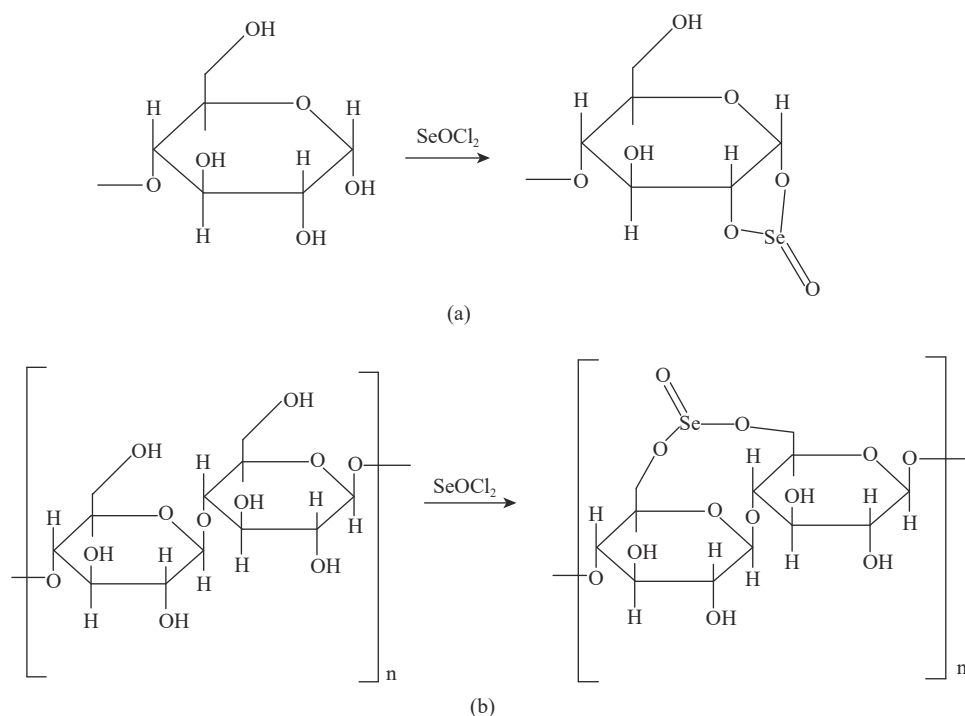


图 2 2 种氯氧化硒合成环状结构硒多糖反应

Fig.2 Reaction of synthesis of ring structured selenium polysaccharide from two kinds of selenium oxychloride

生物利用率,与微生物转化法相比更为简单、高效。

1.3 微生物转化法

环境中的硒元素可被微生物吸收,经体内氧化还原形成硒氧阴离子(SeO_4^{2-} 、 SeO_3^{2-})或单质硒(Se^0),并与细胞壁中多糖类物质结合或通过细胞膜特异性转运进入胞内富集^[25]。近年来,向培养基中添加硒化试剂培养真菌、细菌等研究越来越多。高慧娟等^[26]向荷叶离褶伞菌丝体添加 Na_2SeO_3 发酵培养,采用单因素实验和响应面试验考察提取时间、温度、料液比及提取次数。最佳提取工艺下硒多糖得率较预测值增加0.02%,硒含量可达到31.9 $\mu\text{g/g}$ 。而曾璇竹等^[27]则对富硒发酵条件进行工艺优化,考察培养基pH、发酵时间、 Na_2SeO_3 添加量。最优发酵条件下可有效将硒多糖提取率由71.54 mg/100 mL

增加到853.96 mg/100 mL。微生物转化法合成硒多糖的影响条件较多,可以从多糖提取和富硒发酵条件分别进行考察,从而得到硒多糖。

综上所述可以看出,每种合成硒多糖方法各有优劣。植物转化法具有简单、高效、成本较低、毒性小等优点,适用于农业生产,同时存在植物生长周期长、环境污染较大、提取前处理复杂等缺点;化学合成法操作步骤简单、反应易控制、生产工艺绿色环保、成本低,适用于工业化生产,同时需要注意 SeOCl_2 为硒化试剂时,存在不易制备、不稳定、易水解、易生成有毒气体、制备过程复杂、产率较低等问题;微生物转化法的产物活性较稳、不易分解、毒性小、生长周期较短,但其成本较高,硒化体系较为复杂、产物分离难。制备硒多糖时要结合多糖性质、操

作过程、成本等实际情况采用合适的方法合成硒多糖,通过不同方法制备的硒多糖性质可能会出现差异,应对硒多糖产物进行质量控制研究。

2 硒多糖的结构特征分析方法

硒多糖的结构复杂、不明确和药效物质基础不清楚成为硒多糖开发利用上的重要问题。因此研究硒多糖结构特征有利于了解其与生物活性的关系,为药理研究提供理论依据。目前,对硒多糖结构特征分析的手段有高效凝胶渗透色谱法、扫描电镜法、红外光谱法、紫外光谱法、热重分析法和拉曼光谱法等,不同分析方法相结合可多方面剖析硒多糖结构特征。

2.1 原子荧光光谱法 (atomic fluorescence spectroscopy, AFS)

AFS 是定量分析硒多糖中硒含量的一种方法。将硒多糖进行微波消解后用 AFS 测定可得到硒含量^[27]。陈文霞等^[28]采用 AFS 测得最佳硒化条件下硒化纹党参多糖中硒含量为 1.07 mg/g。AFS 具有干扰较少、谱线比较简单、仪器结构简单、价格便宜等优点,但仍存在荧光淬灭效应、散射光的干扰等问题,由于 AFS 在分析化学领域内发展较晚,因此应用范围较小。AFS 测定硒含量可能存在反应残留的无机硒未与硒多糖完全分开,使测定结果高于实际硒含量,因此为使测定结果更准确还可结合其他硒含量测定方法如双波长分光光度法。

2.2 气相色谱法 (gas chromatography, GC)

GC 可定性分析出硒多糖的单糖组成。研究发现,多糖与硒化后多糖的单糖组成相似,但单糖的摩尔比发生了变化,这可能与硒的结合有关^[29]。GC 具有分离效率高、分析速度快、样品用量少和检测灵敏度高优点,可有效分析少量硒多糖的单糖组成。Li 等^[30]利用 GC 分析富硒灰树花硒多糖,结果显示甘露糖、葡萄糖和半乳糖的比例为 3.3:23.3:1。结合富茶硒多糖的酸性和中性多糖,发现其糖醛酸含量可能会影响多糖的富硒程度,此外,研究发现不同的富硒方法可能会对单糖组成产生一定的影响^[17]。测定单糖组成有助于判断硒与多糖中哪些官能团发生反应,有效判断出哪种多糖更适合制备硒多糖。

2.3 高效凝胶渗透色谱法 (high performance gel permeation chromatography, HPGPC)

HPGPC 是研究硒多糖分子量大小及分布的一种方法。采用高效凝胶渗透色谱和尺寸排阻色谱法联用技术等方法分离硒多糖,可得到分子量大小不同的硒多糖。Wang 等^[31]通过尺寸排阻色谱法联用技术对白沙蒿硒化多糖进行分离,发现低分子量 $(1.026\sim1.426)\times10^4$ g/mol 表现出刚性结构,高分子量 $(2.268\sim4.363)\times10^4$ g/mol 表现出紧密的球形结构。此外,Gu 等^[32]利用高效凝胶渗透色谱测定富茶硒多糖的分子量,发现较低分子量 1.3×10^4 Da 的硒多糖

可能表现出较高的抗氧化能力。硒多糖的分子量测定有助于分析硒多糖结构与活性之间的关系,但化学合成法需要在酸性环境中制备硒多糖,而多糖链在酸性环境中降解导致分子量降低,进而影响分子量分布。因此,测定硒多糖分子量的同时还需结合其他分析方法。

2.4 扫描电镜法 (scanning electron microscope, SEM)

SEM 可定性分析多糖和硒多糖表面微观形态,通过对比多糖与硒多糖的 SEM 结果,可以直观具体的看到多糖与硒多糖表面形态的不同,结合其他表征方法可确定硒多糖是否制备成功。多糖通常表现为表面光滑结构,有球状、片状和长条状等,研究发现,平菇硒多糖为表面粗糙多孔的不规则结构^[33],胞外硒多糖为片状、圆柱状和棒状等^[34]。可以推测硒化可能通过改变键合或范德华力影响多糖分子结构,高温和硒化修饰的酸性环境致使多糖之间的糖苷键断裂,导致表面多孔和表面积减少,从而影响多糖的功能和生物学特性^[35]。SEM 可直观观察到硒多糖表面形态特征,对于硒多糖的内部结构无法直接获得,可结合红外光谱、紫外光谱等对其结构特征做进一步研究。

2.5 紫外光谱法 (ultraviolet spectroscopy, UV)

UV 可检测分子结构及分子结构之间的差异,对比多糖、硒化试剂(Na_2SeO_3 、 H_2SeO_3 等)与硒多糖的 UV 结果,可观察到硒化前后吸收峰的差异。刘倩等^[36]发现 Na_2SeO_3 和秀珍菇富硒多糖在 334 nm 处出现吸收峰,而秀珍菇多糖无吸收峰,说明成功制备了硒多糖。于闯^[37]发现人工富硒茶多糖和 Na_2SeO_3 在 334 nm 处有 $\text{Se}=\text{O}$ 键的吸收峰,在 288 nm 处有 $\text{Se}-\text{O}$ 键的吸收峰。可以推测出 334 nm 左右处的吸收峰可能为主要的硒化特征峰,少部分硒化后的多糖可能在 288 nm 处出现 $\text{Se}-\text{O}$ 键吸收峰,因此 334 nm 处吸收峰为主要判断硒化是否成功的依据。UV 只是结构的初步分析,具体结构测定还需借助红外光谱、核磁共振光谱等方法。

2.6 红外光谱法 (infrared absorption spectrometry, IR)

IR 可观察硒化前后多糖的化学键和官能团是否发生变化。硒多糖的 IR 图中有多糖特征峰,对比硒化前后 IR 结果,发现当归硒多糖在 669 cm^{-1} 处有 $\text{Se}-\text{O}-\text{C}$ 的特征吸收峰^[38];烟叶硒多糖在 864 、 858 cm^{-1} 处有 $\text{Se}=\text{O}$ 的特征吸收峰^[39];灰树花硒多糖在 667.9 、 759.9 和 1024.5 cm^{-1} 处分别有 $\text{Se}-\text{O}-\text{C}$ 、 $\text{Se}=\text{O}$ 、 $\text{O}-\text{Se}-\text{O}$ 的特征吸收峰^[30]。因此对比多糖与硒多糖红外图谱可以看到, 670 、 $760\sim860$ 和 1030 cm^{-1} 左右处出现新的吸收峰可能为多糖硒化后的特征吸收峰,可以推测多糖与硒元素结合,实现了多糖硒化。但红外光谱法仅可确定多糖与硒结合后的特定结构特征,连接方式还需采用甲基化、核磁共振光谱等方法测定。

2.7 热重分析法 (thermogravimetric analysis, TGA)

在程序控温下,测定硒多糖的质量随温度的变

化关系,可观察到硒化前后或硒多糖之间热稳定性的变化。相关实验结果显示,当温度升高至 150 ℃ 之后硒多糖分解速率高于多糖,可以推测硒的引入降低了多糖的热稳定性,对比人工富硒多糖与天然硒多糖的热重分析结果,后者热稳定性高^[40-41]。硒化程度的高低可能影响硒化多糖的稳定性,硒化程度越高,C-O 键与多糖的羟基亚硒酸基化后,使 C-O 键稳定性降低,从而导致硒多糖的热稳定性降低。

2.8 拉曼光谱法(Raman spectra, Ram)

Ram 作为硒多糖分子结构定性分析的方法,可确定硒与多糖的结合位点、提供有关配位化合物的组成、结构和稳定性等。Ram 无需破坏样品、可预测稳定性,是化学分析的较新研究方法。白炜琪^[42]通过比较苦瓜多糖和硒化苦瓜多糖的 IR 与 Ram 结果,发现 Na₂SeO₃ 被还原成硒单质并与多糖结合,同时-COOH 吸收峰发生位移,可以推测硒单质与多糖上的-COOH 结合形成硒多糖。

此外,还可用高效液相色谱、甲基化、核磁共振、原子力显微镜等进一步分析硒多糖单糖组成、硒多糖与多糖间结构区别和硒多糖连接方式、硒化程度等问题。目前,硒多糖分子量大、构象差异大、空间结构易受多种因素影响,因此不能准确分析其构效关系,不能确保产品质量的一致性,使产品开发利用受阻。

3 硒多糖的生物活性

3.1 抗氧化活性

人体因与外界的持续接触,如大气污染、水污染、放射性污染等因素不断诱导人体体内产生自由基,过量自由基可导致人体衰老或引发癌症。

目前,硒多糖的抗氧化活性是研究的主要内容之一。硒是谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的核心组成成分,硒多糖作为补硒剂可适当补充硒元素,提高体内 GSH-Px 活性,同时明显提高超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性,增强机体总抗氧化

能力(T-AOC),及时清除对机体有害的自由基,从而起到抗氧化作用^[43]。

相关研究发现,山药硒多糖^[44]、黑木耳硒多糖^[45]、红枣硒多糖^[46]等均具有清除体内羟基、超氧阴离子、DPPH 和 ABTS 自由基作用,同时具有铁还原力,且呈浓度依赖性。此外,玉米须硒多糖^[47]在高浓度下清除 DPPH 自由基的能力和蔷薇硒多糖^[48]在高浓度下清除 ABTS 和 DPPH 自由基能力都与 Vc 接近。研究表明,米胚硒多糖在体内具有增强抗氧化酶活性,提高体内 SOD、GSH-Px 活性,增强总抗氧化能力^[49]。李华为等^[50]发现羟基自由基可增加磷脂双层膜的通透性从而使膜受损,而富硒蛹虫草硒多糖具有清除羟基自由基能力,保护膜体,与过氧化氢酶共存时,二者具有协同作用。

3.2 抗肿瘤活性

大多数人都是癌症基因的携带者,在受到外界环境影响时,癌基因被激活形成肿瘤。据统计数据显示,恶性肿瘤死亡占居民全部死因的 23.91%^[51]。国家癌症中心在 2019 年 1 月发布的《2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析》显示,我国恶性肿瘤发病率每年保持约 3.9% 的增幅,死亡率每年保持 2.5% 的增幅,并且恶性肿瘤发病率呈增高且低龄化趋势^[52]。

硒多糖通过增强机体免疫力和调节氧化应激,从而抑制肿瘤的生长,诱导肿瘤细胞发生凋亡,发挥抗肿瘤作用。大量研究表明,硒多糖对肿瘤的抑制作用优于多糖,且毒性低。目前,已有硒多糖产品配合疗法,治疗中晚期恶性肿瘤^[53]。部分硒多糖抗肿瘤活性如表 2。由表 2 可以看出,硒多糖的抗肿瘤作用主要机制包括,抑制癌细胞增殖、促进细胞凋亡,提高胸腺和脾脏指数、淋巴细胞转化率,调节相关蛋白的表达等。

3.3 免疫调节

免疫系统是保持机体内环境稳定和识别并清除外来抗原的重要防御系统。随着全球环境的恶化,致

表 2 部分硒多糖的抗肿瘤活性

Table 2 Antitumor activity of some selenium polysaccharides

硒多糖	实验剂量	抗肿瘤作用	文献
麒麟菜硒多糖(SeGLP-1)	0.25~1 mg/mL	体外实验:通过调控Bax、Bcl-2、caspase-3蛋白表达抑制膀胱癌T24细胞增殖,阻滞细胞周期进程,促进细胞凋亡。	[54]
纹党参硒多糖	200 μg/mL	体外实验:可抑制肺腺癌A549、胃腺癌BGC-823、宫颈癌HeLa以及肝癌HepG2细胞,且抑制率均高于纹党参多糖10%左右。	[28]
红芪硒多糖(SE-HPS)	10~400 μg/mL	体外实验:通过Fas/FasL途径发挥诱导口腔癌SCC25细胞凋亡。	[55]
硒多糖	400 mg/kg	体内实验:提高乳腺癌小鼠的脾指数、胸腺指数及脾淋巴细胞转化率,通过诱导SBP-1表达,促进细胞凋亡。	[56]
枸杞硒多糖(Se-LBP)	160 μg/mL	体外实验:对HepG2细胞具有抑制作用,并呈剂量依赖性。	[57]
紫阳绿茶硒多糖(Se-ZYTP)	25~200 μg/mL 100~400 mg/kg	体外实验:对人骨肉瘤细胞U-2 OS细胞的增殖,且呈浓度依赖性。体内实验:对建立小鼠肿瘤模型有明显的抑制作用,肿瘤体积变小。	[58]
火棘硒多糖(Se-PFPs)	50~1000 μg/mL 400 mg/kg/d	体外实验:Se-PFPs对乳腺癌MDA-MB、卵巢癌HEY和SKOV3细胞具有显著抑制作用,呈浓度依赖性。体内实验:小鼠移植瘤组织中Bcl-2、N-cadherin、Vimentin和MMP-9的表达降低,Bax和E-cadherin的表达升高,具有抗肿瘤活性。	[59]

注: Bcl-2(B细胞淋巴瘤-2); Bax(Bcl-2相关X蛋白); caspase-3(半胱氨酸蛋白酶3); SBP-1(硒结合蛋白1); N-cadherin(神经型钙黏蛋白); Vimentin(波形蛋白); E-cadherin(上皮型钙黏蛋白)。

使人类机体免疫功能易发生紊乱,在机体抵抗力下降时,易受到细菌、病毒感染导致疾病。

硒多糖能促进干扰素的产生,增强 NK 细胞杀伤活性;促进淋巴细胞分泌免疫球蛋白,提高合成抗体能力;促进吞噬细胞对病毒吞噬与杀灭,从而提高机体免疫力^[60]。巨噬细胞是免疫效应细胞,分泌出的 NO、白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等免疫因子可有效调节机体免疫。吴秀钦等^[61]向巨噬细胞培养液中添加 4 种太子参硒多糖(sRPP)观察释放免疫因子情况。结果表明,sRPP 对巨噬细胞吞噬能力、NO 产生量以及 IL-6、TNF- α 分泌具有促进作用,但是不同 sRPP 对巨噬细胞产生的刺激效果不同,可能与其化学结构、作用靶点和作用机制等有关。胸腺和脾脏是重要的免疫器官,其指标可以直接反应机体的免疫状态。大量体内实验表明^[62-65],硒多糖可显著上调胸腺及脾脏指数,同时促进免疫球蛋白(IgG、IgM)的合成、IL-6、IL-2、TNF- α 、和 γ 干扰素(IFN- γ)水平和巨噬细胞吞噬能力,从而提高机体免疫调节能力。

环磷酰胺作为抗肿瘤常用药,常用来制备免疫缺陷小鼠模型,发现治疗癌症过程中易降低机体的防御能力,因此硒多糖有望成为癌症治疗中辅助用药。此外,我国现已有一种硒多糖作为免疫调节保健品上市,因此硒多糖保健品的研发有待进一步开展。

3.4 降血糖活性

我国已进入人口老龄化时代,糖尿病、高血压、血脂异常等疾病患病率呈上升趋势。1990 年,Ezaki 首先报道了硒具有类胰岛素作用,此后有学者发现硒可以促进葡萄糖的转运、糖代谢以及信号转导,起到降血糖的作用^[66]。硒多糖降血糖实验结果表明,硒多糖对 α -葡萄糖苷酶活性和 α -淀粉酶具有较强的抑制作用,同时可降低糖尿病小鼠的空腹血糖和餐后血糖,提高胰岛素水平和抗氧化酶活性^[67-68,35,33]。此外,硒多糖降血糖作用与阿卡波糖、消渴丸等降血糖效果相当^[29]。结合硒多糖其他活性,硒多糖的降血糖作用机制可能是通过硒多糖提高抗氧化酶活性、减少活性氧自由基过度积累、保护组织器官,促进机体血糖平衡;通过硒多糖激活葡萄糖激酶将葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸,进入肝脏葡萄糖代谢,从而降低血糖^[69]。总得来看硒多糖降血糖活性较高,但需要注意补硒剂只有达到近毒性剂量才能发挥类胰岛素作用,因此补硒剂只可以辅助调节血糖。

此外,硒多糖还具有抗病毒^[70]、抗菌^[71]、抗疲劳^[72]、抗炎^[73]、抗重金属毒性^[74]、肝脏保护^[75]和神经保护^[5]等作用。

综上,大量的研究证明了硒多糖具有抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、降血糖等作用,为硒多糖的进一步应用提供了理论依据。但硒多糖的生物活性与其结构关系研究尚少,有待进一步研究。

4 结语与展望

硒多糖是良好的补硒剂之一,具有绿色、毒副作用小和易制备等优点,同时有着抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、降血糖等多种生物活性。硒多糖的合成主要分为化学和生物两类方法,其中化学方法的转化率较高,操作性较简单,但化学试剂的使用及重金属催化剂的添加导致制备出的硒多糖存在许多杂质,且对环境污染较大,相反生物合成法更为绿色健康,符合临床及生产要求,是目前应用广泛的方法。通过红外光谱、紫外光谱、热重分析等手段可有效分析合成后硒多糖的化学键、构型等结构特征,判断哪些为药效结构及官能团,有助于研究产生药理作用的机制。

随着研究的深入和科学的发展,硒多糖仍存在诸多不足,例如硒多糖活性考察不够全面;现有活性中作用机制不明确;不同制备方法制备出的硒多糖结构、硒含量有无差异,对质量控制、活性有无具体影响;过量的硒会导致中毒,如何在安全情况下制备出活性更高的硒多糖;硒多糖产品的毒副作用尚未明确,如何建立硒多糖毒性评价体系确保食品药品安全等。目前,只有少部分硒多糖应用于食品、保健品以及临床药物中。总得来说,硒多糖合成方法有待进一步优化,要应用于食品、药品、保健品等更大领域,还需对存在的问题进行重点研究。

参考文献

- [1] Xiang Q F, Zhang W J, Li Q, et al. Investigation of the uptake and transport of polysaccharide from Se-enriched *Grifola frondosa* in Caco-2 cells model[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 158: 1330-1341.
- [2] Zhang W J, Zhang J, Ding D J, et al. Synthesis and antioxidant properties of *Lycium barbarum* polysaccharides capped selenium nanoparticles using tea extract[J]. *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology*, 2018, 46(7): 1463-1470.
- [3] 中国营养学会. WS/T 578.3-2017 中国居民膳食营养素参考摄入量[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [4] 齐鹏翔,陈玉颖,陈山. 硒多糖的合成方法及其特性研究进展[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(1): 332-336.
- [5] Liu X G, Zhang G L, Gao P Y. Structural characteristics of *Medicago Sativa* L. polysaccharides and Se-modified polysaccharides as well as their antioxidant and neuroprotective activities[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 147: 1099-1106.
- [6] 蔡佳欣. 硒化和酶解修饰改性对荔枝多糖结构和生物活性的影响[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [7] Hoewyk D V, Çakir O. Manipulating selenium metabolism in plants: A simple twist of metabolic fate can alter selenium tolerance and accumulation[M]. Germany: Springer International Publishing, 2017, 11: 165-176.
- [8] 王清华,井大炜,杜振宇,等. 不同时期叶面喷硒对冬枣含硒量与品质的影响[J]. *农业资源与环境学报*, 2020, 37(2): 226-232.
- [9] 俞浩,周国梁,肖新. 叶面喷施亚硒酸钠对滁菊品质及抗氧

- 化酶活性的影响[J]. 中药材, 2017, 40(3): 540-542.
- [10] Zhu L, Wang P, Zhang W, et al. Effects of selenium application on nutrient uptake and nutritional quality of *Codonopsis lanceolata*[J]. *Scientia Horticulture*, 2017, 225: 574-580.
- [11] Galinha C, Pacheco A M G, Freitas M D C, et al. Selenium in bread and durum wheats grown under a soil-supplementation regime in actual field conditions, determined by cyclic and radiochemical neutron activation analysis[J]. *Journal of Radioanalytical & Nuclear Chemistry*, 2015, 304(1): 139-143.
- [12] 张宁, 宫路路. 硒多糖的合成及药理研究[J]. 智慧健康, 2020, 6(2): 66-68.
- [13] Wang J L, Zhao B T, Wang X F, et al. Synthesis of selenium-containing polysaccharides and evaluation of antioxidant activity in vitro[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2012, 51(5): 987-991.
- [14] 慕星星, 石继鹏, 王铨博, 等. 不同取代度蕨麻硒多糖的制备、表征及体外抗氧化活性[J]. 食品工业科技, 2019, 40(12): 191-198.
- [15] 丁慧萍, 秦少伟, 吴丽明, 等. 红枣硒多糖的合成及性质研究[J]. 食品工业, 2015, 36(6): 220-225.
- [16] 刘启顺, 陈玮, 巩凤芹, 等. 硒化魔芋葡甘寡糖的合成及其抗氧化活性[J]. 食品科学, 2019, 40(13): 68-73.
- [17] Zhu J X, Yu C, Han Z, et al. Comparative analysis of existence form for selenium and structural characteristics in artificial selenium-enriched and synthetic selenized green tea polysaccharides[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 154: 1408-1418.
- [18] Wei D F, Chen T, Yan M F, et al. Synthesis, characterization, antioxidant activity and neuroprotective effects of selenium polysaccharide from *Radix hedysari*[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 125: 161-168.
- [19] 王国全, 赵鹏, 张丽华, 等. 微波辅助合成款冬花硒多糖的研究[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(31): 1-3, 6.
- [20] 赵鹏, 张婷婷. 微波辅助制备化香树果序硒多糖的研究[J]. 广东化工, 2019, 46(13): 17-18, 16.
- [21] 刘梓茂, 温俊昊, 潘荣华, 等. 应用正交实验优化扁藻胞外多糖硒化工艺的研究[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(5): 501-505.
- [22] 龚晓钟, 欧阳政. 硒化黄芪多糖制备条件及其结构的研究[J]. 天然产物研究与开发, 1998(2): 26-32.
- [23] Gao Z Z, Chen J, Qiu S L, et al. Optimization of selenylation modification for garlic polysaccharide based on immune-enhancing activity[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 136: 560-569.
- [24] 邹修文. 灵芝硒多糖的合成及抗肿瘤活性研究[D]. 南宁: 广西师范学院, 2015.
- [25] Nanchaiah Y V, Lens P N. Selenium biomineralization for biotechnological applications[J]. *Trends in Biotechnology*, 2015, 33(6): 323-330.
- [26] 高慧娟, 冯九海, 韩玉琦, 等. 富硒荷叶离褶伞菌丝体中硒多糖提取工艺的优化及红外光谱分析[J]. 食品与发酵工业, 2018, 44(3): 151-158.
- [27] 曾璇竹, 雷于国, 胡国元, 等. 富硒香菇多糖发酵工艺的优化及其抗氧化活性[J]. 食品工业科技, 2018, 39(17): 186-192.
- [28] 陈文霞, 张培, 高霞, 等. 硒化纹党参多糖和其抗 A549 细胞的活性[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2408-2413.
- [29] Ru Y, Liu K X, Kong X Y, et al. Synthesis of selenylated polysaccharides from *Momordica charantia* L. and its hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 152: 295-304.
- [30] Li Q, Wang W, Zhu Y, et al. Structural elucidation and antioxidant activity a novel Se-polysaccharide from Se-enriched *Grifola frondosa*[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2017, 161: 42-52.
- [31] Wang J L, Li Q Y, Bao A J, et al. Synthesis of selenium-containing *Artemisia sphaerocephala* polysaccharides: Solution conformation and anti-tumor activities in vitro[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 152: 70-78.
- [32] Gu Y G, Qiu Y, Wei X, et al. Characterization of selenium-containing polysaccharides isolated from selenium-enriched tea and its bioactivities[J]. *Food Chemistry*, 2020, 316: 126371.
- [33] Wang L, Zhang P Z, Shen J W, et al. Physicochemical properties and bioactivities of original and Se-enriched polysaccharides with different molecular weights extracted from *Pleurotus ostreatus*[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 141: 150-160.
- [34] 王路瑶. 根瘤菌发酵产胞外多糖和富硒多糖及其活性分析[D]. 芜湖: 安徽工程大学, 2019.
- [35] Xiao H, Chen C, Li C, et al. Physicochemical characterization, antioxidant and hypoglycemic activities of selenized polysaccharides from *Sargassum pallidum*[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 132: 308-315.
- [36] 刘倩, 吴悦, 方明梦, 等. 秀珍菇富硒多糖的制备及体外抗氧化活性研究[J]. 长江大学学报(自科版), 2017, 14(10): 56-60, 5.
- [37] 于闯. 富硒方式对茶多糖的影响研究[D]. 上海: 上海师范大学, 2018.
- [38] Qin T, Chen J, Wang D Y, et al. Optimization of selenylation conditions for Chinese angelica polysaccharide based on immune-enhancing activity[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 92(1): 645-650.
- [39] 张昊, 魏跃伟, 姬小明, 等. 烟叶多糖硒化衍生物制备及其体外抗氧化活性研究[J]. 生物技术通报, 2019, 35(10): 89-94.
- [40] 胡成, 刘雅萌, 戴士杰, 等. 硒化肿节风浸膏残渣多糖的制备、工艺优化及抗肿瘤活性研究[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(1): 109-116.
- [41] 陈亮. 天然富硒和人工富硒绿茶中硒多糖活性和结构的研究[D]. 上海: 上海师范大学, 2016.
- [42] 白玮琪. 硒化苦瓜多糖的制备、分形结构表征和降血糖作用研究[D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2018.
- [43] 薛玲, 付思雨, 刘祥东, 等. 硒多糖药理作用的研究进展[J]. 中国医学创新, 2019, 16(10): 169-172.
- [44] 谷娜, 侯艳秋, 郑晓凤, 等. 山药多糖及其硒多糖抗氧化性的比较研究[J]. 微量元素与健康研究, 2016, 33(5): 41-43.
- [45] 岳丽红, 王玉俊, 李晶, 等. 黑木耳硒多糖体外抗氧化作用的研究[J]. 畜牧与饲料科学, 2016, 37(8): 18-20.
- [46] 张越峰, 李福燕, 吴瑛. 红枣多糖及红枣硒多糖抗氧化活性的比较研究[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(3): 4-9.

- [47] 侯巍, 张云杰, 侯艳秋, 等. 玉米须硒多糖的抗氧化活性研究[J]. *食品研究与开发*, 2016, 37(7): 37–40.
- [48] Liu X, Gao Y, Li D, et al. The neuroprotective and antioxidant profiles of selenium-containing polysaccharides from the fruit of *Rosa laevigata* [J]. *Food & Function*, 2018; 10:1039.
- [49] Chen D J, Sun H Y, Shen Y X, et al. Selenium bio-absorption and antioxidant capacity in mice treated by selenium modified rice germ polysaccharide[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 61: 103492.
- [50] 李华为, 赵素云, 刘晓波, 等. 硒多糖的抗氧化活性及与过氧化氢酶协同作用的研究[J]. *分析化学*, 2010, 38(9): 1256–1260.
- [51] 国家卫生和计划生育委员会统计信息中心, 中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心. 中国死因监测数据 2016[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2017: 26.
- [52] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019(1): 19–28.
- [53] 王以斌, 张秀芳, 缪锦来, 等. 海藻硒多糖胶囊配合介入治疗中晚期恶性肿瘤临床研究[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(16): 138–140.
- [54] 刘安, 刘龙强, 张建勋. 硒化麒麟菜多糖对膀胱癌细胞生长、凋亡的作用及 Bax、Bcl-2、caspase-3 蛋白表达的影响[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22(9): 700–704.
- [55] 曾素娟, 彭博, 程卫东, 等. 红芪多糖和硒化红芪多糖对口腔癌细胞作用的体外实验研究[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(12): 757–762.
- [56] 薛玲, 刘祥东, 付思雨, 等. 硒多糖对 MCF-7 乳腺癌小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. *医学信息*, 2019, 32(1): 73–76.
- [57] 李梅林, 杜津昊, 刘建飞, 等. 枸杞硒多糖的合成及对人体肝癌 HepG2 细胞增殖的体外抑制作用评价[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(11): 22–27.
- [58] Wang Y C, Chen J, Zhang D Z, et al. Tumoricidal effects of a selenium (Se)-polysaccharide from Ziyang green tea on human osteosarcoma U-2 OS cells[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 98(1): 1186–1190.
- [59] Sun Q L, Dong M M, Wang Z H, et al. Selenium-enriched polysaccharides from *Pyracantha fortuneana* (Se-PFPs) inhibit the growth and invasive potential of ovarian cancer cells through inhibiting β -catenin signaling[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 28369–28383.
- [60] 陈玲玲, 林玲. 微量元素硒对提高人体免疫力的作用[J]. *中国学校卫生*, 2003(3): 296.
- [61] 吴秀钦, 秦韬, 任喆, 等. 硒化修饰太子参多糖对巨噬细胞免疫活性的影响[J]. *中国兽医科学*, 2015, 45(12): 1313–1320.
- [62] 宋玉龙, 丘富安, 吴秀钦, 等. 硒化修饰太子参多糖对免疫损伤小鼠的免疫保护作用[J]. *中国兽医学报*, 2017, 37(11): 2163–2167, 2180.
- [63] 汤震, 顾丽霞, 相兴伟, 等. 硒化低聚氨基多糖对免疫抑制小鼠免疫器官及肠紧密连接蛋白表达的影响[J]. *食品科学*, 2019, 40(21): 171–176.
- [64] 林丹丹, 秦韬, 任喆, 等. 硒化党参多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. *中国畜牧兽医*, 2016, 43(6): 1544–1549.
- [65] 邱树磊, 杨海峰, 陈晓兰, 等. 硒化大蒜多糖对环磷酰胺所致免疫抑制鸡的颌颌作用[J]. *中国畜牧兽医*, 2018, 45(10): 2885–2893.
- [66] 周军, 白兆帅, 徐辉碧, 等. 硒蛋白与糖尿病——硒的两面性[J]. *化学进展*, 2013, 25(4): 488–494.
- [67] 张浩, 李东山, 谭开祥, 等. 富硒青钱柳多糖对 α -葡萄糖苷酶及 HepG2 细胞葡萄糖消耗的影响[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(2): 40–43, 50.
- [68] 姜霞, 罗丹, 谭开祥, 等. 富硒青钱柳多糖对糖尿病模型小鼠降血糖研究[J]. *中医药导报*, 2018, 24(17): 66–69.
- [69] Zhou N, Long H R, Wang C H, et al. Research progress on the biological activities of selenium polysaccharides[J]. *Food & Function*, 2020, 11(6): 4834–4852.
- [70] 刘玥. 硒化麒麟菜多糖的抗肿瘤和抗病毒研究[D]. 广州: 暨南大学, 2008.
- [71] Lü H T, Gao Y J, Shan H, et al. Preparation and antibacterial activity studies of degraded polysaccharide selenide from *Enteromorpha prolifera* [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 107: 98–102.
- [72] 余宏. 富硒茶多糖的提取及其对运动疲劳综合症的影响探究[J]. *福建茶叶*, 2018, 40(10): 37.
- [73] 聂木海, 张全新, 柳洋, 等. 硒多糖对镉中毒大鼠肾保护作用的研究[J]. *实用预防医学*, 2005, 12(6): 1311–1312.
- [74] 朱晓庆, 连科迅, 张海军, 等. 硒化乌拉尔甘草多糖的抗炎活性研究[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2018, 544(4): 178–181.
- [75] 滕杨, 谷娜, 罗时旋, 等. 山药硒多糖对 CCl_4 诱导小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. *食品工业科技*, 2015, 36(15): 362–364, 369.