

文章编号:1673-2383(2018)02-0122-09

网络出版网址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1378.N.20180419.0857.056.html>

网络出版时间:2018-4-19 8:58:08

果胶的抗肿瘤机制及其相关应用研究进展

曾祥权, 奚宇, 赵珂, 姜微波*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要:果胶作为高等植物初生细胞壁和中胞层的重要组成成分,是通过 α -1,4糖苷键连接而成的D-半乳糖醛酸多聚物。天然果胶作为膳食纤维的一种,可被肠道微生物分解和发酵利用,有利于降低结肠癌的风险。但为了提高生物活性和生物利用度,天然果胶常被改性成低分子量和低酯化度的果胶片段。有报道显示相当一部分改性果胶能够通过干预癌细胞中的关键靶蛋白(半乳糖凝集素-3)被配体识别从而实现抗癌效应。基于果胶的分子结构,主要综述近几年关于天然果胶和改性果胶的抗肿瘤活性和机制的研究及其在癌症治疗中的相关应用,为今后的相关深入研究提供了一定的参考依据。

关键词:果胶;抗肿瘤;机制;半乳糖凝集素-3;药物载体;癌症治疗

中图分类号:TS201.2

文献标志码:A

0 前言

尽管在过去十年中,肿瘤的治疗取得了重大的进展,特别是新药物的发展,但是癌症仍然是导致人类死亡的主要原因之一。根据2008年世界卫生组织的数据,每年全世界约有760万人因恶性肿瘤而死亡。传统放疗和化疗可能导致不可预测的副作用,而肿瘤细胞的化疗药物拮抗也使治疗变得相当复杂^[1]。因此,制定新的治疗策略十分重要且紧迫。具有抗癌活性的天然化合物是新化疗药物的重要来源之一,不仅提取工艺相对简便,而且安全低毒,因而受到研究人员的广泛关注。由于结构与活性的密切相关,近年来更加促使了具有高活性和低毒性的天然分子或半合成类似物化疗药物的发展,紫杉醇和依托泊苷就是两个最好的例子^[2]。

果胶是存在于高等植物初生细胞壁和中胞层的一种酸性多糖,其主要成分是通过 α -1,4糖苷键连接而成的部分甲酯化的D-半乳糖醛酸多聚

物。商业果胶通常从柑橘、苹果或其他高等植物中提取得到,被食品和医药行业用作稳定剂、增稠剂、胶凝剂、乳化剂和药物载体等^[3]。2009年,全球果胶的年销量突破4万t,年产值近50亿美元,并且预计每年销量将以3%~5%的速度递增^[4]。根据加工方法,果胶可以被分为高分子量天然果胶和低分子量改性果胶。天然果胶属于膳食纤维的一种,分子质量在100kDa以上,进入消化道后能够保持其胶体活性而不被消化,这对胃部消化作用迅速的唐氏综合症患者十分有利^[5]。尽管膳食纤维不能在胃肠道内被消化,却可以被结肠微生物分解和发酵利用,有利于降低结肠癌的风险。不仅如此,研究表明天然果胶还具有抑制肠道有害微生物的感染、降低血清胆固醇水平,促进脂质和重金属排泄的作用^[6-8]。酯化度、聚合度和多糖中的单糖特性对果胶分子的活性具有十分重要的影响,因此通过化学试剂^[9]、热处理^[10-11]、酶处理或辐照^[12]等理化手段使天然果胶的聚合度和酯化度大幅度降低,可获得高生物活性的改性果胶,抗癌活性显著提升。与传统化疗药物相比,以果胶及其衍生物作为抗癌药物或某些特定功能性成分的载体不仅安全无毒,成本相对低廉,而且能够有效抑制癌细胞转移中的关键靶蛋白(半乳糖凝集素-3),因此将果胶开发成抗肿瘤的传递系统或功能性食品具有广阔的前景。

收稿日期:2017-10-13

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(973计划)(2013CB127106)

作者简介:曾祥权(1994—),男,江西赣州人,博士研究生,研究方向为农产品加工及贮藏工程。

*通信作者:姜微波,教授, E-mail: jwb@cau.edu.cn

1 果胶的分子结构

果胶是一种富含半乳糖醛酸 (Galacturonic acid, Gal A) 的多聚糖^[13]。根据不同来源和提取方法,半乳糖醛酸构成 3 种果胶多糖的主链结构:同

型半乳糖醛酸聚糖 (Homogalacturonan, HG)、鼠李糖半乳糖醛酸聚糖- I (Rhammogalacturonan- I, RG- I)、鼠李糖半乳糖醛酸聚糖- II (Rhammogalacturonan- II, RG- II), 其结构如图 1 所示^[14]。

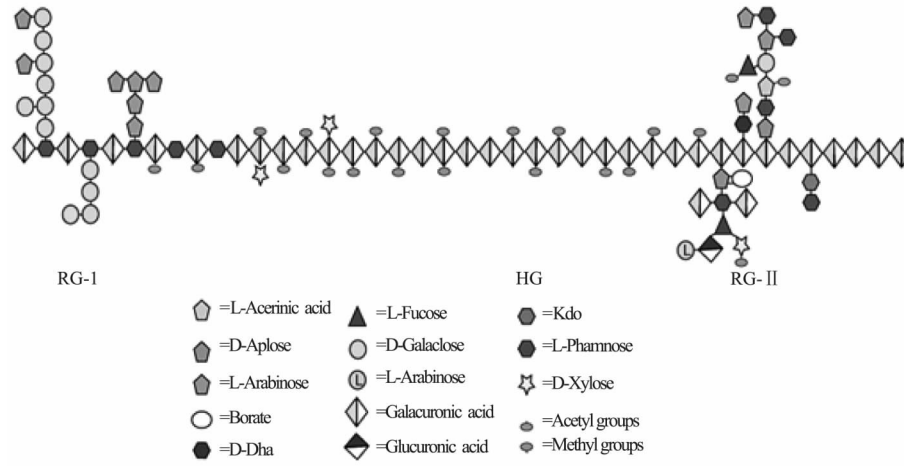


图 1 果胶分子结构组成

Fig.1 The molecular structure of pectin

同型半乳糖醛酸聚糖又称“光滑区”,在植物细胞高尔基体内合成^[15],与细胞壁多孔性、完整性和机械特性都密切相关,包含 100~200 个 Gal A^[16]。线性的 HG 区域是细胞壁果胶的重要结构物质,通过共价键与 RG- I、RG- II 等连接成果胶链,约占总果胶含量的 65%^[17]。HG 链上半乳糖醛酸 C-6 羧基上甲酯化的程度被称为酯化度^[14](Degree of esterification, DE)。

鼠李糖半乳糖醛酸聚糖- I 和鼠李糖半乳糖醛酸聚糖- II 共同被称为果胶结构的“毛发区”, $[\rightarrow \alpha\text{-D-GalpA-1,2-}\alpha\text{-L-Rhap-1,4}\rightarrow]_n$ 为苷键连接的重复单元构成^[18]。RG- I 和 RG- II 在植物果胶分子中所占的比例分别为 20%~35% 和 5%~20%^[14]。其中 RG- I 的主链由半乳糖醛酸和鼠李糖通过 $\alpha\text{-1,2}$ 和 $\alpha\text{-1,4}$ 糖苷键连接,20%~80% 鼠李糖残基 C-4 上连接有侧链。这些侧链以半乳糖、阿拉伯糖等中性糖为主,糖基的数量由 1~50 及以上不等^[18]。而 RG- II 的主链是由 $\alpha\text{-1,4}$ 糖苷键连接的半乳糖醛酸,侧链包括 11 种不同的糖包括芹菜糖、乙酸和酮脱氧辛酸 (Kdo) 等^[19],连接方式多达 20 多种。值得一提的是, RG- II 具有一个明显的特征,即 2 个单体之间可通过芹菜糖之间的硼酯键共价连接成二聚体^[20],这在一定程度上有利于植物体的发芽以及细胞壁的拉伸强度^[21]。

2 天然果胶与结肠癌

目前,关于天然果胶抗癌活性的研究大部分

都集中在结肠癌和它对肠道益生菌活性直接或间接的作用^[22]。结肠癌的发生是一个多步骤的过程,可能是隐窝底部结肠细胞增殖和凋亡引起的肠腔表面结肠细胞数量减少两者失衡造成。大多数的结肠癌细胞对凋亡都具有拮抗性,而化疗则能恢复肠腔表面结肠细胞对凋亡的敏感性^[2]。除此之外,结肠癌的发生还可能与性别、种族、年龄、结肠息肉恶变、慢性溃疡性结肠炎、高脂肪膳食、酗酒、吸烟、肠道有害微生物的感染作用等有关^[23]。具体来说,APC (腺瘤性结肠息肉病)、MMR、p53、DCC、SMAD、4-ras 和 k-ras 等多个基因的突变或缺失以及端粒酶的激活与结肠癌密不可分^[24]。

研究表明,果胶多糖具有调节肠道的作用,能够有效抑制结肠有害微生物菌群的生长,与此同时促进包括双歧杆菌和乳酸菌等在内的益生菌菌群的生长^[8,25]。结肠癌患者的粪便 pH 值为 7,而正常人粪便的 pH 值通常为 6.5。果胶在结肠内能被肠道微生物发酵生成短链脂肪酸后,能够降低结肠 pH 值,调节结肠隐窝细胞蛋白凋亡,生成促进结肠隐窝细胞生长的丁酸盐,影响半乳糖凝集素网络,并通过抑制 7- α -脱羟基酶的活性同时降低游离胆汁酸的溶解度从而减少次级胆汁酸盐 (石胆酸和脱氧胆酸) 的生成^[26-30] (图 2)。其中丁酸盐能够通过半胱天冬酶依赖途径诱导缺乏 p53 途径功能的癌细胞发生凋亡,下调 bcl-2 致癌基因从而消除细胞凋亡的阻碍因素^[31-32]。不仅如此,丁酸盐还可以通过抑制组蛋白脱乙酰酶的活性从而介导组蛋白的高

度乙酰化,组蛋白的高度乙酰化能够使染色体结构处于更开放和转录活化的状态,这有利于促凋亡基因的表达^[33]。例如,对于利用丁酸盐处理的大鼠肠道上皮细胞和饮食中给予 20%果胶的小鼠来说,转化生长因子- β 信号途径都发生显著增强,能够对结肠癌细胞的生长发挥抑制作用并诱导其凋亡。凋亡可能是由丁酸介导的分化抑制因子 2 表达增加或抑制组蛋白脱乙酰酶选择性亚型引起的^[34]。有报道显示从柑橘、苹果和甘薯渣中提取得到的天然果胶具有一定的抗结肠癌活性^[35-36]。根据以往的数据,苹果果胶具有清除自由基、减少 DNA 加合

物、调节 mRNA、降低某些致癌物诱导的结肠癌发生概率作用^[37]。Ohkami 等^[38]在研究中观察到苹果果胶也能够降低粪便中微生物某些酶的活性,包括 β -葡萄糖醛酸苷酶、 β -葡糖苷酶和色氨酸酶等。其中 β -葡萄糖醛酸苷酶是一种参与肿瘤侵袭和转移过程的基质降解酶,可水解基底膜的主要成分蛋白多糖。另外,根据一项最新的报道,Delphi 等^[39]发现苹果果胶酸不仅能抑制乳腺癌细胞 4T1 在体外的增殖,降低其黏附能力,诱导细胞发生凋亡,还能够通过诱导小鼠 p53 的过量表达并促进肿瘤细胞凋亡来延缓癌症进程。

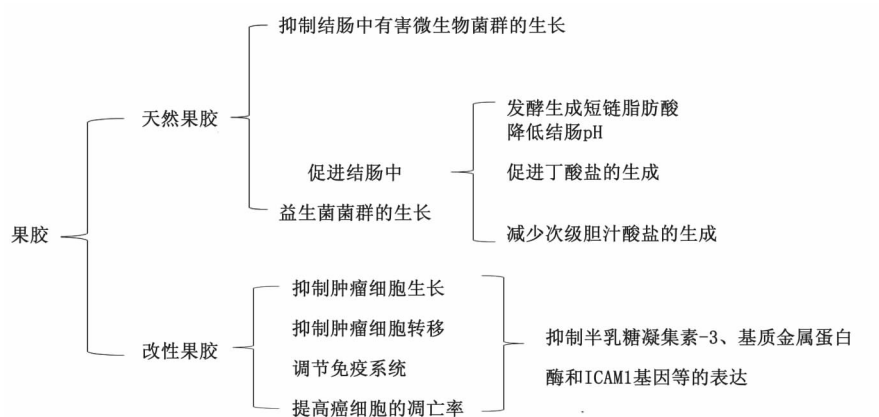


图 2 果胶的抗肿瘤机制

Fig.2 Antitumor mechanisms of pectin

3 半乳糖凝集素-3 和改性果胶的抗肿瘤活性

半乳糖凝集素 (Galectin, Gal) 属于凝集素超级家族,广泛分布于动物体内。目前半乳糖凝集素家族中已克隆并命名的成员有 14 个,并且结构上都有 1 或 2 个糖识别域,对 β -半乳糖苷有特殊的亲和力,并且在细胞黏附、细胞凋亡、炎症反应、肿瘤转移等许多生理和病理过程中发挥重要的作用^[40]。就目前来说,根据表达水平与肿瘤恶性程度的相关密切程度,该家族成员研究最多的是半乳糖凝集素-3 (Galectin-3, Gal-3)。Gal-3 是一个可与细胞内糖蛋白、细胞表面分子和细胞外基质相互作用的细胞外和细胞内凝集素,参与肿瘤细胞增殖、黏附、侵袭以及肿瘤的血管生成^[41]。肿瘤细胞 Gal-3 的表达增多不仅能够增强肿瘤细胞与基底膜和基质的黏附,促进肿瘤细胞向基底膜和基质浸润,还能提高肿瘤细胞株的迁徙能力^[42]。另外, Gal-3 能够促进肿瘤细胞的失巢凋亡,其特殊的糖亲和性能促进血管内皮细胞的有丝分裂,刺激体内和体外毛细血管的形成,为肿瘤细胞在原发部位和继发部位提供生长的必需条件,同时也提供肿瘤细胞

随血流传播的途径^[43]。因此,通过干预 Gal-3 与其内源性配体的结合作用能够有效调节由 Gal-3 介导的癌细胞转移从而实现抗癌。目前 Gal-3 抑制剂主要分为两大类:一类是化学或人工合成的小分子,包括某些寡糖和小肽;另一类则是一些天然产物或包括改性果胶在内的改性后的天然产物^[1]。

改性果胶是在天然果胶的基础上经过一系列的理化手段处理后得到的,其生物活性和生物利用度都发生明显提升,主要表现为改性后的果胶溶解性显著增加,分子量和酯化度显著降低, RG-I 片段中产生大量富含 β -半乳糖苷的侧链终端^[1]。分子量、酯化度和溶解度的改变对于人体摄入后血液中果胶的浓度、吸收和排泄都有很大的影响。RG-I 片段中的 β -半乳糖苷结构是 Gal-3 的糖识别域,属于果胶的药效基团,能够起到封闭细胞表面和细胞内的 Gal-3 的作用,从而充分阻断细胞间的相互识别和聚集^[44],因此,改性后 RG-I 片段中药效基团的大量增加是一些原本不具有抗癌活性的天然果胶产生抑制肿瘤特性的根本原因。除此之外,某些改性果胶还可能通过抑制 ICAM1 基因的表达或参与癌细胞侵袭和转移关键酶基质金属蛋白酶的表达从而实现抗癌效应^[45-46]。就目前的研究来说,

改性果胶的抗癌效应如图 2 所示,主要是抑制肿瘤细胞的生长、转移、调节免疫系统和提高药物拮抗性肿瘤细胞的调亡率^[47]。

改性果胶可以通过抑制肿瘤尺寸、诱导癌细胞调亡和调节细胞周期从而抑制肿瘤细胞的生长。Liu 等^[48]发现,在小鼠结肠癌肝转移模型当中,Gal-3 的表达水平显著高于正常小鼠,改性柑橘果胶不仅能够有效抑制小鼠模型中肿瘤尺寸,还能显著降低肿瘤细胞的肝转移率。另外,改性柑橘果胶还能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶的活化、诱导促调亡蛋白表达和半胱天冬酶-3 的裂解从而抑制前列腺癌细胞的生长^[49]。Jackson 等^[50]则利用天然柑橘果胶和 pH-改性果胶针对前列腺癌细胞进行调亡诱导,发现无明显作用;但是当利用一种热改性果胶(FPP)处理时,可以明显观察到癌细胞的调亡。对于细胞周期调节作用来说,改性果胶能够对细胞周期蛋白和相关基因进行上调或下调。研究表明改性柑橘果胶不仅可以下调细胞周期蛋白 A 和 E,调节 p21 基因的稳定性^[51],对 Gal-3 产生抑制作用,而且可以下调细胞周期蛋白 B 和 p34 Cdc2 基因,从而抑制 JCA-1 前列腺癌细胞的生长,降低腺苷生成 DNA 的速率^[52]。

肿瘤细胞的转移是癌症治疗中的重大难关,而血管生成及癌细胞对内皮细胞的黏附作用为癌细胞转移提供了方便途径。Pienta 等^[53]发现注射 MAT-LyLu 前列腺癌细胞的大鼠口服改性柑橘果胶后,向肺部转移的癌细胞数量显著减少,并且呈明显量效关系。类似的效应在小鼠中也被观察到,利用改性柑橘果胶分别处理接种 MDA-MB-35 乳腺癌细胞和 LSLiM6 结肠癌细胞的小鼠,肿瘤细胞的肺转移率和 Gal-3 表达水平明显降低^[54]。张燕燕^[55]以甘薯渣为原料,将提取得到甘薯果胶进行 pH 和热改性,发现改性后的果胶不仅能够显著抑制结肠癌细胞 HT-29 和乳腺癌细胞 Bcap-37 的增殖,还能有效降低这两种癌细胞的转移程度,主要表现为黏附程度、迁移率和尿激酶型纤溶酶原激活剂含量的显著降低。免疫系统对于癌细胞的监测和杀死起到相当重要的作用,一些改性果胶能够通过调节免疫系统从而在体内发挥抗癌作用。有报道显示,从柴胡根中提取得到果胶多糖的 RG-I 片段能够刺激小鼠肠道上皮细胞分泌粒细胞集落刺激因子^[56];而从朝鲜当归中提取并改性得到的果胶多糖作为一种免疫调节剂,可增强 B 细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞的功能,同时活化辅助 T 细胞和细胞毒性 T 细胞^[57]。而从红参中提取改性得到富 HG 的果胶多糖不仅具有抗癌活性,而且因为巨噬细胞产生的一氧化氮具有免疫调节特性^[57]。

某些改性果胶能够通过诱导肿瘤细胞的调亡从而有效延缓癌症的进程。Maxwell 等^[58]将提取得到具有显著抗增殖活性的甜菜果胶进行碱处理得到改性甜菜果胶,发现碱处理能够显著增加果胶中 RG I 型片段与 HG 链的比例,同时大大降低其酯化度;值得一提的是,这类改性甜菜果胶的抗结肠癌作用主要归功于其诱导肿瘤细胞调亡的效应而不是抗增殖活性。在长期的化疗过程中,肿瘤细胞对化疗药物的拮抗作用使对癌症患者的治疗变得相当复杂,而一些改性果胶具有提高药物拮抗性肿瘤细胞调亡率的作用。例如,前列腺癌患者在化疗一段时间后,癌细胞会对化疗药物“顺铂”产生耐药性。“顺铂”诱导癌细胞调亡的机制可能是通过钙动蛋白使前列腺癌细胞内的雄激素受体转变为雄激素非依赖性来实现的^[59]。而 Wang 等^[60]发现,利用热改性果胶能够有效解决这个问题,是由于热改性蛋白能够与引起抗调亡的 Gal-3 结合从而恢复钙动蛋白的活性。另外,还有一些实验模型的结果表明 Gal-3 能够干扰与肿瘤坏死因子相关调亡诱导配体(TRAIL)和其受体 DR4 及 DR5 之间的作用,这将破坏死亡诱导信号复合体(DISC)的形成。由于 DR4 和 DR5 在细胞表面表达,而改性果胶能够结合细胞外的 Gal-3,从而消除 Gal-3 对 TRAIL 与 DR4/DR5 作用的干扰,从而增加了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[61]。

4 果胶在癌症治疗中的相关应用

在目前的癌症临床治疗中,一方面,果胶因自身的生物活性可被直接应用于癌症的治疗中。例如,Azémar 等^[62]发现当 49 名前前列腺癌患者口服选择酶处理过的改性柑橘果胶(甲酯化程度低于 20%)2 个周期后,11 名患者(22.5%)病情稳定,6 名患者(20.7%)病情得到明显改善。作为一种黏膜黏着剂聚合物,低分子量果胶可以被应用于芬太尼鼻喷剂,从而缓解癌症患者的疼痛,起到良好的镇痛效果^[63]。在一项 3 个月的回顾型研究中,40 名癌症患者在每天主餐前 13 min 接受芬太尼果胶鼻喷剂缓解癌症带来的黏膜炎疼痛,结果显示接受鼻喷剂镇痛的患者疼痛程度仅为未接受治疗患者的 39.3%,并且正餐的评价次数多 0.788 次,97.4%的患者对喷剂的便捷程度十分满意^[64]。另一方面,果胶作为被批准的药物载体,能够与许多抗癌药物结合后强化抗癌效果。阿霉素作为一种高效的抗肿瘤药物,由于其对消化道、心脏和肾脏的不良反应以及对骨髓的抑制限制了它的推广和临床应用^[65]。欧金来等^[66]以果胶为载体材料,利用微

乳法并结合钙凝胶制备得到果胶纳米粒后吸附包载阿霉素,最终得到的阿霉素果胶纳米粒对于 Hela 细胞、MCF-7 细胞、HepG 细胞的抑制作用在同等阿霉素药物浓度下显著强于阿霉素原料药,与此同时,他们还发现癌细胞更容易摄取结合果胶纳米粒的阿霉素。根据该研究的结果,今后在临床实体肿瘤治疗中有望通过果胶药物传递系统来减少阿霉素的用量从而降低对人体的毒副作用。

近年来,从基因层面上着手对癌症进行治疗同样十分热门。最新的研究显示,通过利用基于 SiRNA(小干扰 RNA)的药物来靶向结合特定 mRNA 干预癌细胞中某些蛋白表达同样能够有效实现抗瘤^[67],DsiRNA(双底物 siRNA)对目标基因的沉默效果更是优于 siRNA,主要表现为目标基因的沉默时间显著增长。但美中不足的是 siRNA 的快速降解和细胞吸收程度过低限制了它的推广。因此,Katas 等^[68]为了解决这类问题,在将壳聚糖-石墨烯氧化物(CSGO)纳米材料与 DisRNA 复合后,利用果胶作为增溶剂涂层在复合物的表面,从而使得 DisRNA 能够抵御胃和小肠的消化作用;他们发现涂层果胶后的复合物对 Caco-2 细胞的增殖抑制作用要显著强于单独利用 DisRNA 处理,并且能观察到人血管内皮生长因子水平的明显下降。值得一提的是,癌症的发生在某种程度上还可能与细胞原癌基因和抑癌基因的突变相关。Katav 等^[69]通过对 3 种带正电荷的果胶中的半乳糖醛酸的羧基基团进行改性,从而将它们设计成 DNA 载体,实现对 HEK293 细胞中目的基因的导入,为将果胶应用到肿瘤的基因治疗中奠定了初步的基础。

5 展望

将果胶应用于癌症治疗具有多方面的优势,其中包括无毒副作用、制备和提取方法成熟、原料来源广泛和成本相对低廉等。除此之外,将具有抗肿瘤活性的果胶开发成功能性食品同样具有巨大潜力和广阔前景。然而果胶作为以 Gal-3 作为靶蛋白的抑制剂,仍然会受到化学合成的传统 Gal-3 抑制剂的一些质疑^[1]。一方面,化学合成的 Gal-3 抑制剂相比于以改性果胶为载体的 Gal-3 抑制剂在患者中具有更好的药物喜好度和药物活性。另一方面,改性果胶即使被分离纯化,其复杂的结构在显微镜下还是具有多相性,具体的功效结构是不确定的。这两方面都有待今后进行深入研究,使果胶在癌症治疗方面的应用更加宽广。值得一提的是,目前大部分研究的重心都集中在柑橘果胶,因此开发新的果胶资源,结合绿色制备和改性方法,

深入研究其抗癌活性,阐明其抗肿瘤机制,并将它们推广到肿瘤的治疗中也将成为一个新方向。

参考文献:

- [1] ZHANG W B, XU P, ZHANG H. Pectin in cancer therapy: A review [J]. Trends in Food Science & Technology, 2015, 44(2):258-271.
- [2] LIONEL L, CUTSEM P V, MICHIELS C. Anti-cancer activities of pH- or heat-modified pectin [J]. Frontiers in Pharmacology, 2013, 4(4): 128.
- [3] WICKER L, KIM Y, KIM M J, et al. Pectin as a bioactive polysaccharide-Extracting tailored function from less [J]. Food Hydrocolloids, 2014, 42(4): 251-259.
- [4] 谢明勇, 李精, 聂少平. 果胶研究与应用进展 [J]. 中国食品学报, 2013, 13(8): 1-14.
- [5] LAWAEZT O, BLACKBURN A M, BLOOM S R, et al. Effect of pectin on gastric emptying and gut hormone release in the dumping syndrome [J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1983, 18(3):327-336.
- [6] BROWN L, ROSNER B W, SACKS F. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis (see comments) [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1999, 69(1):30-42.
- [7] EILIAZ I, HOTCHKISS A T, FISHMAN M L, et al. The effect of modified citrus pectin on urinary excretion of toxic elements [J]. Phytotherapy Research, 2006, 20(10):859-864.
- [8] OLANO-MARTIN E, GIBSON G R, RASTELL R A. Comparison of the in vitro bifidogenic properties of pectins and pectic-oligosaccharides [J]. Journal of Applied Microbiology, 2002, 93(3):505-511.
- [9] ALMEIDA E A M S, FACCHI S P, MARTINS A F, et al. Synthesis and characterization of pectin derivative with antitumor property against Caco-2 colon cancer cells [J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 115:139-145.
- [10] CHENG H, LI S, FAN Y, et al. Comparative studies of the antiproliferative effects of ginseng polysaccharides on HT-29 human colon cancer cells [J]. Medical Oncology, 2011, 28(1):175-181.

- [11] XUE J, GAO X, FU C, et al. Regulation of g-alectin-3-induced apoptosis of Jurkat cells by both O-glycans and N-glycans on CD45 [J]. FEBS Letters, 2013, 587(24):3986-3994.
- [12] KANG H J, JO C, KWON J H, et al. Anti-oxidant and cancer cell proliferation inhibition effect of citrus pectin-oligosaccharide prepared by irradiation [J]. Journal of Medicinal Food, 2006, 9(3):313-320.
- [13] 潘寒娟. 贮藏温度对李果肉质构特性、果胶组成与结构变化的影响 [D]. 北京: 中国农业大学, 2016.
- [14] MOHNEN D. Pectin structure and biosynthesis [J]. Current Opinion in Plant Biology, 2008, 11(3):266-277.
- [15] MOHNEN D. Biosynthesis of pectins and galactomannans [J]. Comprehensive Natural Products Chemistry, 1999, 3: 497-527.
- [16] THIBSULT J F, RENARD C M G C, AXELOS M A V, et al. Studies of the length of homogalacturonic regions in pectins by acid hydrolysis [J]. Carbohydrate Research, 1993, 238: 271-286.
- [17] RIDLEY B L, O'NEILL M A, MOHNEN D. Pectins: structure, biosynthesis, and oligogalacturonide-related signaling [J]. Phytochemistry, 2001, 57(6):929-967.
- [18] ALBERSHEIM P, DARVILL A G, O'NEILL M A, et al. An hypothesis: The same six polysaccharides are components of the primary cell walls of all higher plants [J]. Progress in Biotechnology, 1996, 14:47-55.
- [19] O'NEILL M A, WARRENFELTZ D, KATES K, et al. Rhamnogalacturonan-II, a pectic polysaccharide in the walls of growing plant cell, forms a dimer that is covalently cross-linked by a borate ester. In vitro conditions for the formation and hydrolysis of the dimer [J]. Journal of Biological Chemistry, 1993, 271(37): 22923-22930.
- [20] KOBAYASHI M, MATOH T, AZUMA J I. Two chains of rhamnogalacturonan II are cross-linked by borate-diol ester bonds in higher plant cell walls [J]. Plant Physiology, 1996, 110(3):1017-1020.
- [21] PENA M J, CARPITA N C. Loss of highly branched arabinans and debranching of rhamnogalacturonan I accompany loss of firm texture and cell separation during prolonged of apple [J]. Plant Physiology, 2004, 135:1305-1313.
- [22] SCHMIDGALL J, HENSEL A. Bioadhesive properties of polygalacturonides against colonic epithelial membranes [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2002, 30(5): 217-225.
- [23] WONG T W, COLOMBO G, SONVICO F. Pectin matrix as oral drug delivery vehicle for colon cancer treatment [J]. AAPS PharmSciTech, 2011, 12(1):201-214.
- [24] WATSON A J M. An overview of apoptosis and the prevention of colorectal cancer [J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2006, 57(57):107-121.
- [25] LEE J H, SHIM J S, LEE J S, et al. Inhibition of pathogenic bacterial adhesion by acidic polysaccharide from green tea (*Camellia sinensis*) [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2006, 54(23):8717-8723.
- [26] AVIVI-GREEN C, POLAK-CHARCON S, MADAR Z, et al. Apoptosis cascade proteins are regulated in vivo by high intracolonic butyrate concentration: correlation with colon cancer inhibition [J]. Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics, 2000, 12(12):83-95.
- [27] GOÓMEZ B, GULLOÓN B, REMOROZA C, et al. Purification, characterization, and prebiotic properties of pectic oligosaccharides from orange peel wastes [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(40):9769-9782.
- [28] KATZENMAIER E M, ANDRE S, KOPITZ J, et al. Impact of sodium butyrate on the network of adhesion/growth-regulatory galectins in human colon cancer in vitro [J]. Anticancer Research, 2014, 34(10):5429-5438.
- [29] LOUIS P, HOLD G L, FLINT H J. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer [J]. Nature Reviews Microbiology, 2014, 12(10):661-672.
- [30] RAO C V, CHOU D, SIMI B, et al. Prevention of colonic aberrant crypt foci and modulation of large bowel microbial activity by

- dietary coffee fiber, inulin and pectin [J]. *Carcinogenesis*, 1998, 19(10):1815–1819.
- [31] JOHNSON I T. New approaches to the role of diet in the prevention of cancers of the alimentary tract [J]. *Mutation Research*, 2004, 551(1–2):9–28.
- [32] NELSON R, PERSKY V, TURYK M. Diet and cancer prevention [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001, 93(10):790–792.
- [33] LUPTON J R. Is fiber protective against colon cancer? Where the research is leading us [J]. *Nutrition*, 2000, 16(7–8):558–561.
- [34] CAO Y, GAO X, ZHANG W, et al. Dietary fiber enhances TGF- β signaling and growth inhibition in the gut [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 301(1):156–164.
- [35] BERGMAN M, DJALDETTI M, SALMAN H, et al. Effect of citrus pectin on malignant cell proliferation [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2010, 64(1):44–47.
- [36] ZHANG X, LI S, SUN L, et al. Further analysis of the structure and immunological activity of an RG-I type pectin from *Panax ginseng* [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 89(2):519–525.
- [37] URIAS-ORONA V, HUERTA-OROS J, CASVAJAL-MILLAN E, et al. Component analysis and free radicals scavenging activity of *Cicer arietinum* L. husk pectin [J]. *Molecules*, 2010, 15(10):6948–6955.
- [38] OHKAMI H, TAZAWA K, YAMASHITA I, et al. Effects of apple pectin on fecal bacterial enzymes in azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis [J]. *Japanese Journal of Cancer Research*, 1995, 86(6):523–529.
- [39] DELPHI L, SEPEHRI H. Apple pectin: A natural source for cancer suppression in 4T1 breast cancer cells in vitro and express p53 in mouse bearing 4T1 cancer tumors, in vivo [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 84:637–644.
- [40] HUGHES R C. Galectins as modulators of cell adhesion [J]. *Biochimie*, 2001, 83(7):667–676.
- [41] GAO X, LIU D, FAN Y, et al. The two endocytic pathways mediated by the carbohydrate recognition domain and regulated by the collagen-like domain of galectin-3 in vascular endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52430.
- [42] IURISCI I, TINARI N, NATOLI C, et al. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients [J]. *Clinical Cancer Research*, 2000, 6(4):1389–1393.
- [43] ZOU J, GLINSKY V V, LANDON L A, et al. Peptides specific to the galectin-3 carbohydrate recognition domain inhibit metastasis-associated cancer cell adhesion [J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(2):309–314.
- [44] NANGIA-MAKKER P, HONJO Y, SARVIS R, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis [J]. *American Journal of Pathology*, 2000, 156(3):899–909.
- [45] MAXWELL E G, COLQUHOUN I J, CHAU H K, et al. Rhamnogalacturonan I containing homogalacturonan inhibits colon cancer cell proliferation by decreasing ICAM1 expression [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 132:546–553.
- [46] SRIKANTA B M, SATHISHA U V, DHARMESH S M. Alterations of matrix metalloproteinases, gastric mucin and prostaglandin E₂ levels by pectic polysaccharide of swallow root (*Decalepis hamiltonii*) during ulcer healing [J]. *Biochimie*, 2010, 92(2):194–203.
- [47] 张文博, 刘振华, 袁雪艳, 等. 改性果胶抗肿瘤机制研究进展 [J]. *食品科学*, 2015, 36(15):293–298.
- [48] LIU H Y, HUANG Z L, YANG G H, et al. Inhibitory effect of modified citrus pectin on liver metastases in a mouse colon cancer model [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2008, 14(48):7386–7391.
- [49] YAN J, KATZ A. PectaSol-C modified citrus pectin induces apoptosis and inhibition of proliferation in human and mouse androgen-dependent and -independent prostate cancer cells [J]. *Integrative Cancer Therapies*, 2010, 9(2):197–203.
- [50] JACKSON C L, DREADEN T M, THEOBALD L K, et al. Pectin induces apoptosis in human prostate cancer cells: correlation of apoptotic function with pectin structure [J]. *Glycobiology*, 2007, 17(8):805–819.

- [51] WANG Y, BALAN V, KHO D, et al. Galectin-3 regulates p21 stability in human prostate cancer cells[J]. *Oncogene*, 2013, 32(42):5058-5065.
- [52] HSIEH T C, WU J M. Changes in cell growth, cyclin/kinase, endogenous phosphoproteins and nm23 gene expression in human prostatic JCA -1 cells treated with modified citrus pectin[J]. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 1995, 37(5):833-841.
- [53] PIENTA K J, NAIK H, AKHTAR A, et al. Inhibition of spontaneous metastasis in a rat prostate cancer model by oral administration of modified citrus pectin[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995, 87(5):348-353.
- [54] NANGIA-MAKKER P, HOGAN V, HONJO Y, et al. Inhibition of human cancer cell growth and metastasis in nude mice by oral intake of modified citrus pectin[J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003, 94 (24):1854-1862.
- [55] 张燕燕. 改性甘薯果胶抑制癌细胞增殖与转移活性研究[D]. 北京:中国农业科学院, 2012.
- [56] MATSUMOTO T, MORIYA M, SAKURAI M H, et al. Stimulatory effect of a pectic polysaccharide from a medicinal herb, the roots of *Bupleurum falcatum* L. on G-CSF secretion from intestinal epithelial cells [J]. *International Immunopharmacology*, 2008, 8(4): 581-588.
- [57] CHOI H S, KIM K H, SOHN E, et al. Red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) in combination with IFN-gamma results in enhanced macrophage function through activation of the NF-kappaB pathway[J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2008, 72 (7):1817-1825.
- [58] MAXWELL E G, COLQUHOUN I J, CHAU H K, et al. Modified sugar beet pectin induces apoptosis of colon cancer cells via an interaction with the neutral sugar side-chains [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 136:923-929.
- [59] 叶兴乾, 陈健乐, 金妙仁, 等. 果胶改性方法及生物学作用机理研究进展[J]. *中国食品学报*, 2015, 15(7):1-9.
- [60] WANG Y, NANGIA-MAKKER P, BALAN V, et al. Calpain activation through galectin-3 inhibition sensitizes prostate cancer cells to cisplatin treatment[J]. *Cell Death & Disease*, 2010, 1(11):e101.
- [61] MAZUREK N, BYRD J C, SUN Y, et al. Cell-surface galectin-3 confers resistance to TRAIL by impeding trafficking of death receptors in metastatic colon adenocarcinoma cells[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2012, 19 (3):523-533.
- [62] AZÉMAR M, HILDENBRAND B, HAERING B, et al. Clinical benefit in patients with advanced solid tumors treated with modified citrus pectin: A prospective pilot study [J]. *Clinical Medicine Insights Oncology*, 2007, 1 (1):73-80.
- [63] MUNARIN F, TANZI M C, PETRINI P. Advances in biomedical applications of pectin gels [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2012, 51(4):681-689.
- [64] MAZZOLA R, RICCHETTI F, FIORENTINO A, et al. Fentanyl pectin nasal spray for painful mucositis in head and neck cancers during intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy[J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2016, 19:1-6.
- [65] 刘晓, 邵方元, 陈宏远. 阿霉素抗肿瘤分子机制的研究进展 [J]. *中国医药生物技术*, 2012, 7(5):373-375.
- [66] 欧金来, 洪宝贤, 叶小翠, 等. 阿霉素果胶纳米粒的制备及其体外抗肿瘤活性[J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2014, 35 (3):330-336.
- [67] DRAZ M S, FANG B A, ZHANG P, et al. Nanoparticle-mediated systemic delivery of siRNA for treatment of cancers and viral infections [J]. *Theranostics*, 2014, 4(9):872-892.
- [68] KATAS H, AMIN M C I M, MOIDEEN N, et al. Cell growth inhibition effect of dsRNA vectored by pectin-coated chitosan-graphene oxide nanocomposites as potential therapy for colon cancer[J]. *Journal of Nanomaterials*, 2017, Article ID 4298218, 12 pages.
- [69] KATAY T, LIU L S, TRAITTEL T, et al. Modified pectin-based carrier for gene delivery:

Cellular barriers in gene delivery course [J]. 183-191.
Journal of Controlled Release, 2008, 130 (2):

RESEARCH PROGRESS IN ANTITUMOR MECHANISMS AND APPLICATIONS OF PECTIN

ZENG Xiangquan, XI Yu, ZHAO Ke, JIANG Weibo

(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: Pectin is a major component of the primary cellular walls and middle lamella in plant tissues, which contains large amount of poly D-galacturonic acid bonded via α -1,4-glycosidic acid linkage. According to the different sources and extraction methods, the backbone structure of pectin consists of three types of galacturonic acids including homogalacturonan (HG), rhammogalacturonan- I (RG- I) and rhammogalacturonan- II (RG- II). At present, extensive studies of pectin antitumor activities have been focused on colon cancer and its direct or indirect roles on probiotics in intestine. As a dietary fiber, natural pectin can be degraded and fermented by colonic microbes, which is helpful to reduce the risk of colon cancer. However, to enhance its bioavailability and bioactivity, pectin is modified into bioavailable modified pectin fragments with low molecular mass and degree of esterification. Galectin-3 (Gal-3), a member of the galectin family, binds with its glycol-ligands on the cell surface, and participates in multiple biological processes including tumor angiogenesis. It is reported that the antitumor activity of quite a number of modified pectin fragments arise from intervention in ligand recognition by Gal-3, a key target in cancer cells. Basing on the molecular structure of pectin, this paper mainly reviewed the results of recent investigations on antitumor activities and mechanisms of natural pectin and modified pectin as well as applications of the pectin in cancer therapy, which could provide certain references for further researches in the future.

Key words: pectin; antitumor; mechanism; galectin-3; drug vehicle; cancer therapy