

海藻糖药理作用研究进展

邱尉宸, 恽奕轩, 蒋小岗*

苏州大学苏州医学院药学院, 苏州 215123

摘要:海藻糖(trehalose)是一种天然存在的二糖类物质,其以多种形式广泛存在于自然界中。由于海藻糖在细胞保护、应激耐受等方面的特殊作用,其研究及应用前景备受关注。本文总结了近年来对海藻糖药理作用及其作用机制研究的进展,以期海藻糖的临床应用提供理论线索。

关键词:海藻糖;药理作用;疾病治疗;作用机制

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2024)10-1813-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.10.017

Research progress on pharmacological effects of trehalose

QIU Wei-chen, YUN Yi-xuan, JIANG Xiao-gang*

College of Pharmaceutical Sciences, Suzhou Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China

Abstract: Trehalose, a natural disaccharide, exists widely in various forms in nature. Due to its unique roles in cell protection and stress tolerance, researches on trehalose and its potential applications have received increasing attention. This article summarized recent progress in the pharmacological effects of trehalose and its mechanisms of action to provide clues for clinical applications of trehalose.

Key words: trehalose; pharmacological effects; disease treatment; mechanism of action

海藻糖是由两个葡萄糖分子组成的一个非还原性双糖。结构式为 α -D-吡喃葡萄糖基- α -D-吡喃葡萄糖苷,经常以二水化合物存在,分子式 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot 2H_2O$ 。海藻糖的结构是由两个葡萄糖分子通过 α -1,1-糖苷键连接而成。这意味着两个葡萄糖分子通过它们的第一碳原子相连接。这种连接方式使得海藻糖在化学结构上与蔗糖有所不同,后者是通过 α -1,2-糖苷键连接的。海藻糖存在于自然界很多生物中,如藻类中巨藻属(*Macrocystis*)、海带属(*Laminaria*)、红树藻属(*Rhodophyta*)等,真菌中酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、黑曲霉(*Aspergillus niger*)等,部分细菌和部分受环境胁迫的植物也含有海藻糖。其中海藻糖在一些藻类中的含量可能在可观水平,具体的海藻糖含量会因海藻的种类、生长环境和其他因素而异。在干重情况下一般性的估计在数百毫克/克。海藻糖是一种典型应激代谢物,能够在高温、高寒、高渗透压及干燥失水等恶劣环境条件下形成独特的保护膜,有效地保护生物分子结构不被破

坏,从而维持生命体的生命过程和生物特征。

近年来,科学研究将焦点转向了海藻糖在生物医学领域的潜在应用。免疫系统方面的研究表明,海藻糖对免疫系统产生调节作用,增强免疫细胞活性,为治疗免疫相关疾病提供了新的研究方向。同时,针对呼吸系统疾病的研究表明,海藻糖对呼吸系统炎症具有缓解作用,为呼吸系统疾病治疗提供了潜在途径。除此之外,海藻糖还对神经系统,心血管系统等均有一定效果。在癌症领域,海藻糖显示出一些有望的抗肿瘤特性。研究发现海藻糖对肿瘤细胞产生抑制作用,促使肿瘤细胞凋亡,以及对肿瘤的生长和扩散具有抑制作用,为癌症治疗的创新提供了研究基础。这些发现为深入了解海藻糖的生物学活性提供了基础,并为未来开发可能的新型生物医学治疗方法和药物提供了新的方向,推动相关领域的研究和发展,为此本文总结了近年来海藻糖主要的药理学活性研究进展情况。

1 药理作用

1.1 免疫调节作用

海藻糖可以通过恢复自噬溶酶体功能来显示出

其对免疫系统调节的特性。Jeong 等^[1]发现海藻糖被细胞内吞吸收并在内溶酶体系统中积累,这导致低度溶酶体应激伴溶酶体 pH 值轻度升高,这是 T 淋巴细胞转录调节因子活化和核易位的有效刺激,这个过程涉及 T 淋巴细胞转录调节因子的已知负调节因子的失活,其对溶酶体 pH 的扰动敏感。这些结果说明海藻糖可以作为溶酶体的弱抑制剂,触发溶酶体并诱导自噬溶酶体生物反应的发生。在 Wei 等^[2]研究中,实验建立一个病毒心肌炎(viral myocarditis, VMC)小鼠模型,在体内用海藻糖处理,并在体外用海藻糖培养 VMC 小鼠的 B 细胞,以研究海藻糖对急性 VMC 中 B 细胞的影响。海藻糖减轻了 VMC 小鼠的心肌损伤,增加自噬体数量、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein1 light chain 3, MAP1LC3) II/I 比值和溶酶体相关膜蛋白 2 (lysosome-associated membrane glycoprotein 2, LAMP2) 表达水平,而降低 VMC-B 细胞中整合体 1 (sequestosome 1, SQSTM1/p62) 的表达。在机制水平上,海藻糖处理显著上调 VMC-B 细胞中 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)和 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 的磷酸化。实验表明,海藻糖通过诱导由 AMPK/ULK1 信号通路介导的 B 细胞自噬来缓解 VMC 的心肌炎症损伤。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)非依赖性诱导剂海藻糖的艾滋病病毒抑制作用的研究中发现除了通过自噬抑制艾滋病毒的细胞内复制外,海藻糖还通过下调 T 细胞中的 C-X-C 基序趋化因子受体 4 和巨噬细胞中的淋巴细胞分化簇 5 来减少病毒进入人原代巨噬细胞进而抑制艾滋病病毒复制^[3]。

He 等^[4]研究发现二氧化硅诱导 T 淋巴细胞转录调节因子核定位并增加体内和体外巨噬细胞中的 T 淋巴细胞转录调节因子表达。然而, T 淋巴细胞转录调节因子过表达或 T 淋巴细胞转录调节因子激活剂海藻糖治疗可缓解溶酶体功能障碍并增强自噬通量。总之,这些结果揭示了 T 淋巴细胞转录调节因子介导的自噬在矽肺病中的保护作用。Tan 等^[5]实验收集暴露于二氧化硅的男性工人的肺泡巨噬细胞,并将其分为观察者和矽肺病患者组。蛋白质印迹用于测量自噬相关蛋白的表达。使用免疫荧光和蛋白质印迹观察溶酶体相关膜蛋白 1 表达。通过脱氧核苷酸末端转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸缺口末端标记技术测定和蛋白质印迹法检测肺泡巨

噬细胞的凋亡。实验结果表明用海藻糖恢复自噬溶酶体功能可以是针对矽肺病的治疗方案。

研究海藻糖对热应激猪肠上皮细胞抗氧化能力、内质网应激反应和细胞凋亡的影响,实验发现海藻糖可以防止细胞中热应激诱导的氧化损伤和内质网应激介导的细胞凋亡,这些数据可以为缓解猪生产中的热应激提供营养策略^[6]。

海藻糖对代谢综合征、高脂血症和自噬有益,海藻糖进入体内后,部分海藻糖被分解,部分完整的海藻糖分子会遇到免疫细胞,从而在提供营养物质和清除有害病原体之间形成平衡。海藻糖可以通过代谢调节将肠道巨噬细胞极化为抗炎表型来预防胃肠道炎症。Yu 等^[7]研究了海藻糖对免疫表型、能量代谢和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的巨噬细胞线粒体功能的影响。结果表明,海藻糖可减少前列腺素 E2 和一氧化氮,而前列腺素 E2 和一氧化氮是 LPS 诱导的巨噬细胞的炎症介质。此外,海藻糖通过 LPS 刺激的巨噬细胞中的能量代谢重编程至 M2 样状态,进一步显著抑制炎症细胞因子和介质。

综上,海藻糖是一种优秀的免疫调节剂,能调节自噬溶酶体功能,为很多疾病提供了治疗的新思路。

1.2 神经保护作用

神经系统疾病多种多样,个体差异大,海藻糖可以通过减轻炎症和氧化来保护神经系统。Gong 等^[8]发现海藻糖抑制了脊髓损伤小鼠神经组织中空腔的扩张,抑制了神经元的丧失,并改善了功能恢复。在机制方面,海藻糖的神经保护作用是由于核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 途径的激活,这反过来又抑制了铁死亡和铁死亡相关的炎症。从而促进神经元的存活并改善运动功能的恢复。在患有中度压缩损伤的脊髓损伤大鼠中给予海藻糖,表明海藻糖的有益作用主要是由于自噬的激活^[9]。这项研究提供了新的证据,证明自噬在脊髓损伤中起着关键的神经保护和神经再生作用,并且海藻糖自噬的雷帕霉素靶蛋白非依赖性激活导致改善结果。因此,海藻糖作为继脊髓损伤之后的新型治疗剂具有巨大的转化潜力。

Abokyi 等^[10]实验发现人视网膜色素上皮细胞与海藻糖的孵育增强了 T 淋巴细胞转录调节因子,自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5) 和 ATG7 的 mRNA 和蛋白质表达,以及巨自噬标志物 LC3 和 p62 的蛋白质表达,以及伴侣介导的自噬受体 LAMP2。实验结果证实海藻糖对 T 淋巴细胞转录调节因子和自噬的转录上调及其对氢醌诱导的人

视网膜色素上皮细胞氧化损伤具有保护作用。

与对照老年动物相比,海藻糖治疗可减轻老年大鼠的学习和记忆障碍;而与年轻对照组相比,海藻糖处理的年轻大鼠的认知表现没有显著改善。研究还表明,微小 RNA-181c (microRNA-181c, miR-181c) 的表达水平在海藻糖处理的大鼠中显著增加。实验的结果表明,海藻糖治疗通过靶向 miR-181c 改善了老年大鼠的学习和记忆功能^[11]。Liu 等^[12]采用蛋白质印迹检测海藻糖对体外和体内淀粉样前蛋白处理的影响。实验的研究表明,海藻糖在体外和体内都影响了体内淀粉样前蛋白的处理,并表明海藻糖治疗可能通过抑制神经炎斑块的形成来改善阿兹海默病病理。

在 Sinha 等^[13]研究中,实验给 Lafora 病 (Lafora disease, LD) 动物喂食海藻糖 3 个月,并观察其对神经病理学和癫痫易感性的影响。实验证明海藻糖可以改善胶质增生,神经炎症和内质网应激,并降低 LD 动物对诱导癫痫发作的易感性。海藻糖对小鼠饮酒、喂食、自愿车轮奔跑等行为没有影响,表明其耐受性良好。然而,与载体相比,海藻糖减少了神经损伤引起的伤害性机械和热超敏反应^[14]。

错误折叠蛋白质的积累会损害整体细胞的健康和健康。未能去除错误折叠的蛋白质是其在细胞中不必要聚集的关键原因。各种夹杂物的积累是神经退行性疾病的临床特征。先前的研究表明,不同的细胞区室可以储存这些异常的内含物。对转基因小鼠和神经退行性疾病细胞模型的研究表明,伴侣蛋白能力的耗尽会导致受损或异常蛋白质的聚集,从而扰乱蛋白质稳态和细胞活力。Kumar 等^[15]实验中海藻糖处理提高了内源性蛋白酶体水平并增强了蛋白酶体的活性。海藻糖介导的蛋白酶体激活促进了真正的错误折叠蛋白和各种神经退行性疾病相关蛋白的去除。目前的研究表明,海藻糖可能保留蛋白酶体激活潜力,这有助于溶解不同突变的错误折叠蛋白质,从而提高细胞活力。

综上,海藻糖对神经系统的保护作用非常显著,可以开发为一种新型、安全、有效的神经系统保护药物。

1.3 心血管系统保护作用

海藻糖对心血管系统有良好的保护和治疗作用。Bastin 等^[16]研究表明,海藻糖显著减轻了 LPS 对 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和核因子 κ B-p65 (nuclear factor kappa-B-p65, NF- κ B-p65) 磷酸化的影响。这种缓解与炎症细胞

因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-1 β 水平显著降低以及抗炎细胞因子白细胞介素-10 水平升高有关。抗氧化剂 *N*-乙酰半胱氨酸对 JNK 和 NF- κ B-P65 磷酸化和炎症细胞因子也显示出相似的作用。此外,海藻糖可逆转丙二醛和总硫醇水平的改变,并恢复抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶和锰超氧化物歧化酶的活性,从而缓解 LPS 刺激的外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中的氧化应激。这项研究的结果表明,海藻糖可预防 LPS 刺激的 PBMC 中的炎症和氧化应激。

Liu 等^[17]研究了海藻糖对糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 诱导的小鼠和心肌细胞损伤的保护作用和机制。糖尿病小鼠表现出代谢紊乱,心肌酶图异常以及心肌收缩和舒张功能异常,伴有明显的细胞凋亡和自噬受阻。海藻糖治疗缓解了这些影响。丙酮酸激酶同工酶 2 (pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2) 及其受体表达在糖尿病小鼠中下调,海藻糖抵消了这种效应,而 PKM2 抑制剂能消除海藻糖对心肌细胞的影响,这表明海藻糖可能通过 PKM2 及其受体途径挽救 DM 诱导的心肌功能和细胞凋亡。

在低温下,海藻糖可用于替代水,抑制血小板膜的固液过渡相,并阻止糖蛋白 Ib α 聚合。Baghdadi 等^[18]的实验结果表明,海藻糖可以调节低温对血小板的凋亡、活力和存活率的影响,它还降低了体外冷藏血小板的摄入量。

基于聚 *N*-异丙基丙烯酰胺的实验性脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 模型研究了占位效应对 ICH 后早期红细胞溶解的作用。结果表明,占位效应在 ICH 后 24 h 引起红细胞形态变化。通过多项式定量评估释放的血红蛋白,包括占位效应、血肿体积和 ICH 时间。血红素加氧酶-1 和离子钙结合接头分子-1 表达、铁沉积、细胞死亡和神经功能缺损明显增加,占位效应增加。此外,海藻糖通过抑制 ICH 后的红细胞溶解来减轻脑损伤。这些数据表明,占位效应加速了 ICH 后的红细胞溶解和脑损伤,可以通过海藻糖治疗缓解^[19]。

实验首次测试了海藻糖对喂食高盐的中风易感自发性高血压大鼠 (stroke-prone spontaneous hypertension in rats, SHRSP) 的影响,结果发现海藻糖减少了高盐喂养 SHRSP 的中风发生率和肾损伤。海藻糖还能够降低收缩压。通过离体研究,实验评估了海藻糖对高盐喂养 SHRSP 血管功能的有益作用。实验的研究结果表明,海藻糖可能被认为是一种天然化合物,可有效预防高血压相关的靶器官损伤,特

别是在中风和肾损伤方面^[20]。

海藻糖自噬预处理能改善大鼠整体缺血引起的心肌晕后的心脏功能,实验结果发现海藻糖预处理改善了整体心肌缺血期间的心脏功能^[21]。

心肌缺血/再灌注 (myocardial ischemia reperfusion injury, I/R) 损伤是心肌缺血继发的病理损伤,可进一步加重组织器官损伤。海藻糖被证明在心肌 I/R 损伤具有保护作用。Wang 等^[22]通过实验验证海藻糖预处理对小鼠急性心肌 I/R 损伤的保护作用,并探讨细胞凋亡在此过程中的作用。实验结果表明海藻糖预处理可显著改善 I/R 后小鼠的心脏功能障碍并减少梗塞面积,此外,海藻糖干预抑制 I/R 后细胞凋亡相关蛋白的表达。海藻糖通过抑制心肌细胞中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白介导的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶依赖性凋亡来减轻小鼠心肌 I/R 损伤。

Chai 等^[23]为探讨海藻糖对心肌肥厚的影响及其具体分子机制进行实验,结果显示 TAC 手术显著增加小鼠心肌肥厚、心脏重量与体重比和心肌细胞凋亡。海藻糖显著改善小鼠心脏肥大、心肌细胞凋亡和心功能下降。此外,它还显著增强小鼠心脏组织中的自噬。在细胞水平上,海藻糖显著减少乙醇胺引起的细胞凋亡,促进心肌细胞中苜蓿素 1 (becclin1) 和 LC3II/I 的蛋白表达,同时显著抑制细胞中 p62 和 GATA 结合蛋白 4 的表达。这表明海藻糖可显著减轻小鼠心肌肥厚和压力超负荷诱导的心肌细胞凋亡。

大量研究表明,海藻糖对心血管疾病以及心血管病引起的脑、肾损伤有着良好的预防和改善作用。海藻糖在为老年人开发心血管保护药的领域里有着非常大的潜力

1.4 结缔组织诱导作用

海藻糖是一种典型的应激代谢物,可在细胞表面形成保护膜,已被证明可以调节脂质代谢。Cao 等^[24]使用棕榈酸来模拟高脂肪的状态,并观察到成骨细胞的凋亡率增加。加入海藻糖后,细胞凋亡率明显下降。实验用去乙酰化酶 3 小干扰 RNA 来沉默去乙酰化酶 3 基因的表达,发现海藻糖的作用被抵消了。细胞凋亡比增加,beclin1、ATG5 和 LC3II 的表达降低,p62 升高。结果表明,海藻糖抑制高脂肪导致的骨量丢失。Kobayashi 等^[25]实验检测了海藻糖处理的脂肪细胞中的 p62 水平,自噬和氧化应激。证实海藻糖增加 p62 转录和蛋白质水平,而不影响脂肪细胞的自噬。海藻糖还提高了几种溶酶体

基因的转录和组织蛋白酶 L 的活性,独立于转录因子 EB。根据实验来自肝细胞的数据,海藻糖诱导核转录因子红系 2 相关因子 2 的核易位及其下游抗氧化基因的转录,导致细胞活性氧水平降低。这些观察结果揭示了海藻糖对新陈代谢有益作用背后的机制。Xu 等^[26]通过实验表明,海藻糖通过增强成骨细胞自噬调节破骨细胞抑制因子 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG) 分泌,减少实验性胆汁性肝硬化大鼠骨质疏松症,减少成骨细胞介导的破骨细胞分化。此外,海藻糖增加了细胞中细胞外调节蛋白激酶 3/1 (extracellular regulated protein kinases3/1, ERK3/1) 的磷酸化,ERK 抑制剂 PD98059 逆转了 OPG 基因的上调和海藻糖诱导的破骨细胞的减少。因此,海藻糖可以通过自噬体形成调节 ERK 磷酸化来减少成骨细胞介导的破骨形成并减少骨质流失。

为了检验海藻糖在人类脂肪组织冷冻保存中的功效,对使用海藻糖冷冻保存人类脂肪组织和脂肪来源干细胞的研究进行了系统综述。所有七项检查二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 和海藻糖的研究表明,它们可以有效地结合以冷冻保存脂肪细胞。尽管将非渗透性海藻糖与 DMSO 进行比较的研究发现海藻糖较差,但设计将非渗透性海藻糖输送到细胞中的方法的研究发现它与 DMSO 相当。海藻糖只有在设计方法将其引入细胞时才能与 DMSO 相媲美^[27]。

在存在或不存在紫外线 B 辐射的情况下,实验^[28]评估了 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIMP3) 和 ATG9A 小干扰 RNA 对海藻糖对角质形成细胞中自噬,细胞死亡,迁移或白细胞介素-431 表达的影响。结果显示海藻糖对正常角质形成细胞的保护作用及其对癌性角质形成细胞的抑制作用,可以由自噬的激活和 TIMP3 和 ATG9A 的调节介导,为海藻糖在预防或治疗紫外线 B 诱导的皮肤病中的潜在应用提供了机制基础。

研究^[29]采用自噬诱导剂海藻糖评估了其预处理的骨髓来源间充质干细胞 (bone mesenchymal stem cells, BMSC) 对脑缺血的神经保护作用。实验的研究表明,海藻糖可以提高 BMSC 在氧化应激下的存活率,并增强基于 BMSC 的缺血/再灌注损伤治疗。

衰老与肝脏代谢功能调节紊乱有关,从而增加肝脏和全身疾病的风险。海藻糖已被确定可以缓解衰老肝脏脂质代谢作用下降,Naiani 等^[30]对此进行

了研究。结果显示补充海藻糖可增加老年动物肝脏中沉默信息调节因子 1、 p -AMPK 和过氧化物酶体增殖物激活受体 α 的水平,而胆固醇调节元件结合蛋白-1c 的水平则降低。此外,海藻糖治疗改善了衰老肝脏的组织病理学特征。结果表明海藻糖可以缓解老年大鼠肝脏中脂肪生成,并改善衰老肝脏的组织病理学特征。

上述研究表明,海藻糖在调节脂质代谢,减少骨质流失方面有着良好的作用,在皮肤病治疗方面也有疗效,可以研发为一种新型抗骨质疏松药,具有很大的潜力。

1.5 抗肿瘤作用

癌症发病率在全球范围内不断增长,研究发现海藻糖对癌细胞有抑制作用。海拉细胞短期暴露于海藻糖对几种信号转导途径的影响。磷酸化蛋白阵列分析显示,海藻糖在 6 h 后降低磷酸化 c -Jun 的水平, c -Jun 是转录因子激活蛋白-1 的组成部分。海藻糖还在 1 h 内迅速降低了 Jun 家族成员 c -Jun 和 Jun B 的 mRNA 表达水平,导致其蛋白质水平随后降低^[31]。

海藻糖可以作为胶质母细胞瘤治疗的候选分子,因为它能够诱导持续的自噬反应,最终导致克隆潜力的丧失,特别是在具有 RAS 多动症的肿瘤细胞中,通过迫使巨胞作用,最终导致细胞死亡^[32],可以利用对巨胞作用的刺激来增加抗癌药物的细胞内递送。Atwood 等^[33]研究的目的是确定海藻糖对囊肿生长和自噬相关蛋白的影响,结果表明常染色体显性遗传性多囊肾病亚型 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD1) 中的自噬表型的特征是关键自噬相关蛋白减少, Ras 相关蛋白 9A (Ras-related protein Rab9A, Rab9A) 降低和 mTOC1 增加。海藻糖增加了正常肾脏中的 ATG12-5 复合物, Rab9A 含量以及 p62 水平,但无法挽救自噬蛋白的缺乏或抑制 ADPKD1 中的 mTOC1,不能防止囊肿生长。

佐剂海藻糖二山嵛酸酯和尿酸单钠晶体对人单核细胞、巨噬细胞和单核细胞来源树突状细胞的肿瘤或抗肿瘤免疫表型的影响^[34]。首次显示了海藻糖二山嵛酸酯加尿酸单钠共刺激有利于人源性骨髓细胞中肿瘤抑制表型的潜力。

Shin 等^[35]研究主要探讨了沙里氏菌甲醇提取物及其成分的抑制功效,以及口腔鳞状细胞癌细胞系侵袭和上皮间充质转化的分子机制。研究表明沙里氏菌甲醇提取物和海藻糖通过抑制相关基因表达

抑制口腔鳞片癌细胞侵袭性的有益作用。

综上,海藻糖具有抗肿瘤的潜力,但相关资料较少,有待进一步研究。

1.6 呼吸系统改善作用

海藻糖在预处理,联合治疗和治疗后诱导转化生长因子 β 1 后降低了 α 平滑肌肌动蛋白的表达水平。海藻糖在肺成纤维细胞的凝胶收缩性和细胞丝的形成过程中还减少了转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 刺激的肺成纤维细胞细胞中 I 型胶原蛋白的产生,通过应用蛋白质组学分析技术,实验证明了 β -连环蛋白的下调参与了成纤维细胞分化的海藻糖抑制作用。 β 连环蛋白激动剂 SKL2001 逆转了海藻糖对成纤维细胞分化的抑制作用。这些实验表明,海藻糖通过下调 β -连环蛋白抑制成纤维细胞分化,但不能通过调节自噬和 TGF- β 经典信号途径抑制肺成纤维细胞分化^[36]。

Xiao 等^[37]发现海藻糖在低剂量下激活大鼠气道平滑肌细胞 (airway smooth muscle cells, ASMC) 的自噬,在高剂量下抑制 ASMC 的增殖并诱导细胞凋亡。进一步研究,实验发现细胞周期在 S 期和 G2/M 期被阻滞,细胞周期蛋白 A1 和细胞周期蛋白 B1 的表达降低。然后,实验研究了 Bcl-2 蛋白/Bax 蛋白的比例急剧降低。接下来,实验检测到一种重要的转录因子 T 淋巴细胞转录调节因子,它与自噬密切相关。实验发现它在海藻糖治疗下高度活化。它的许多下游自噬相关基因也被上调。海藻糖对 ASMC 的增殖、凋亡和自噬的调控具有重要作用。通过这些途径,海藻糖可以改善呼吸系统的作用。

2 结语与展望

海藻糖是一种备受关注的生物活性物质,其在药理学研究中展现了广泛的应用前景 (见图 1)。通过对海藻糖的综述研究,我们深入了解了这种天然化合物的多方面药理特性和潜在的医学应用。从抗氧化、抗炎到细胞保护,海藻糖都表现出了卓越的保健潜力,对于预防和治疗一系列疾病都具有积极的意义。在心血管疾病方面,海藻糖的抗氧化作用和血管保护作用为心脏健康提供了新的方向。同时,在神经系统疾病的研究中,海藻糖对神经细胞的保护和抑制炎症反应,为神经退行性疾病的治疗提供了新的可能性。此外,海藻糖在肝脏保护和肝病治疗方面也表现出了引人注目的效果,为肝功能损伤的防治提供了新的途径。

海藻糖在对不同细胞的保护作用的机制有一定的共性,如通过抑制蛋白质的合成抑制部分细胞功

能或者激活某些细胞功能从而保护自身或其他细胞,海藻糖具有抗氧化性质,有助于抵御氧化应激。这对于细胞面临氧化压力,例如由于环境恶化或紫外线辐射而导致的氧化损伤,是一种保护机制。在部分受到环境胁迫的植物或微生物中,海藻糖也可以保护细胞内的蛋白质结构,特别是在面临极端环境条件时,如高温或低温胁迫,提高其对环境的耐受能力。

然而,我们也必须认识到海藻糖的研究仍处于起步阶段,尚需更多临床和基础研究的支持,以深入

理解其在不同疾病治疗中的作用机制和安全性。同时,海藻糖的生物利用度和药代动力学等问题也需要进一步解决,以确保其在临床应用中的有效性和可行性。

总体而言,海藻糖作为一种具有潜在药用价值的生物活性物质,其研究仍然具有重要的意义。我们期待未来能够加强对海藻糖的深入研究,为其在药物开发和临床应用中发挥更大的作用提供科学依据,为人类的健康福祉作出积极的贡献。

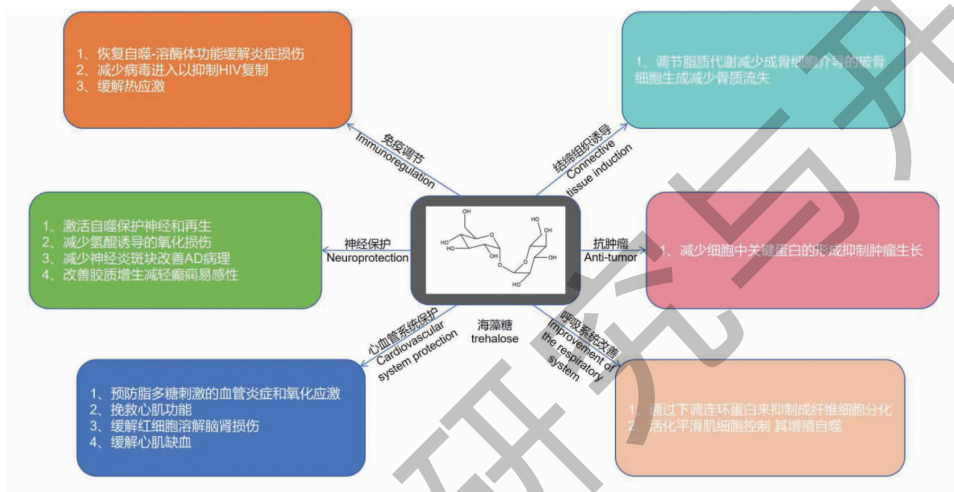


图1 海藻糖药理作用

Fig. 1 Pharmacological effects of trehalose

参考文献

- 1 Jeong SJ, et al. Trehalose causes low-grade lysosomal stress to activate TFEB and the autophagy-lysosome biogenesis response [J]. *Autophagy*, 2021, 17:3740-3752.
- 2 Wei B, et al. Trehalose induces B cell autophagy to alleviate myocardial injury via the AMPK/ULK1 signalling pathway in acute viral myocarditis induced by Coxsackie virus B3 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 146:106208.
- 3 Rawat P, et al. Trehalose inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection in primary human macrophages and CD4(+) T lymphocytes through two distinct mechanisms [J]. *J Virol*, 2020, 94:e00237-20.
- 4 He X, et al. Trehalose alleviates crystalline silica-induced pulmonary fibrosis via activation of the TFEB-mediated autophagy-lysosomal system in alveolar macrophages [J]. *Cells*, 2020, 9:122.
- 5 Tan S, et al. Trehalose alleviates apoptosis by protecting the autophagy-lysosomal system in alveolar macrophages during human silicosis [J]. *Life Sci*, 2020, 257:118043.
- 6 Mo F, et al. Trehalose attenuates oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in IPEC-J2 cells subjected to heat stress [J]. *Animals (Basel)*, 2022, 12:2093.
- 7 Yu S, et al. Trehalose inhibits inflammatory responses through mitochondrial reprogramming in RAW 264.7 macrophages [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12:1166.
- 8 Gong F, et al. Trehalose inhibits ferroptosis via NRF2/HO-1 pathway and promotes functional recovery in mice with spinal cord injury [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14:3216-3232.
- 9 Zhou K, et al. Trehalose augments neuron survival and improves recovery from spinal cord injury via mTOR-independent activation of autophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8898996.
- 10 Abokyi S, et al. Autophagy upregulation by the TFEB Inducer trehalose protects against oxidative damage and cell death associated with NRF2 inhibition in human RPE cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:5296341.
- 11 Shafiei B, et al. Trehalose attenuates learning and memory impairments in aged rats via overexpression of miR-181c [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47:3309-3317.
- 12 Liu Y, et al. Trehalose inhibits abeta generation and plaque

- formation in Alzheimer's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57:3150-3157.
- 13 Sinha P, et al. Trehalose ameliorates seizure susceptibility in Lafora disease mouse models by suppressing neuroinflammation and endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58:1088-1101.
- 14 Kraft V, et al. Trehalose reduces nerve injury induced nociception in mice but negatively affects alertness [J]. *Nutrients*, 2021, 13:2953.
- 15 Kumar P, et al. Trehalose promotes clearance of proteotoxic aggregation of neurodegenerative disease-associated aberrant proteins [J]. *Mol Neurobiol*, 2023. DOI: 10. 1007/s12035-023-03824-8.
- 16 Bastin AR, et al. Trehalose and *N*-acetyl cysteine alleviate inflammatory cytokine production and oxidative stress in LPS-stimulated human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51:963-979.
- 17 Liu Y, et al. Trehalose ameliorates diabetic cardiomyopathy: role of the PK2/PKR pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6779559.
- 18 Baghdadi V, et al. Trehalose an additive solution for platelet concentrate to protect platelets from apoptosis and clearance during their storage at 4 degrees C [J]. *Cell J*, 2022, 24:69-75.
- 19 Gong Y, et al. Role of mass effect and trehalose on early erythrolysis after experimental intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurochem*, 2022, 160:88-99.
- 20 Forte M, et al. Trehalose, a natural disaccharide, reduces stroke occurrence in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173:105875.
- 21 Ando N, et al. Trehalose preconditioning for transient global myocardial ischemia in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 548:14-19.
- 22 Wang S, et al. Trehalose alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196:1194-1210.
- 23 Chai Q, et al. The action and mechanism of trehalose on GATA4 autophagy degradation and ventricular remodeling [J]. *Discov Med*, 2023, 35:394-404.
- 24 Cao L, et al. Trehalose improves palmitic acid-induced apoptosis of osteoblasts by regulating SIRT3-mediated autophagy via the AMPK/mTOR/ULK1 pathway [J]. *FASEB J*, 2022, 36:e22491.
- 25 Kobayashi M, et al. Trehalose induces SQSTM1/p62 expression and enhances lysosomal activity and antioxidative capacity in adipocytes [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11:185-194.
- 26 Xu X, et al. Trehalose reduces bone loss in experimental biliary cirrhosis rats via ERK phosphorylation regulation by enhancing autophagosome formation [J]. *FASEB J*, 2020, 34:8402-8415.
- 27 Crowley CA, et al. Cryopreservation of human adipose tissues and adipose-derived stem cells with DMSO and/or trehalose: a systematic review [J]. *Cells*, 2021, 10:1837.
- 28 Li L, et al. Trehalose protects keratinocytes against ultraviolet B radiation by activating autophagy via regulating TIMP3 and ATG9A [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:9366494.
- 29 Shu B, et al. Preconditioning with trehalose protects the bone marrow-derived mesenchymal stem cells under oxidative stress and enhances the stem cell-based therapy for cerebral ischemic stroke [J]. *Cell Reprogram*, 2022, 24:118-131.
- 30 Naiini MR, et al. Trehalose-induced SIRT1/AMPK activation regulates SREBP-1c/PPAR- α to alleviate lipid accumulation in aged liver [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2024, 397:1061-1070.
- 31 Umeda-Miyara K, et al. Trehalose decreases mRNA and protein expressions of c-Jun and JunB in human cervical cancer HeLa cells [J]. *J Biochem*, 2022, 172:177-187.
- 32 DelBello B, et al. The autophagy inducer trehalose stimulates macropinocytosis in NF1-deficient glioblastoma cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22:232.
- 33 Atwood DJ, et al. The effect of trehalose on autophagy-related proteins and cyst growth in a hypomorphic Pkd1 mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Cell Signal*, 2020, 75:109760.
- 34 Kodar K, et al. The coadministration of trehalose dibehenate and monosodium urate crystals promotes an antitumor phenotype in human-derived myeloid cells [J]. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98:411-422.
- 35 Shin JA, et al. Methanol extract of *Sedum oryzifolium* and its constituent, trehalose, impede the invasiveness of oral squamous cell carcinoma cell lines via downregulation of Slug [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91:153670.
- 36 Lu F, et al. SILAC-based proteomic profiling of the suppression of TGF- β 1-induced lung fibroblast-to-myofibroblast differentiation by trehalose [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 391:114916.
- 37 Xiao B, et al. Trehalose inhibits proliferation while activates apoptosis and autophagy in rat airway smooth muscle cells [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123:151810.