

诺尼果多糖的提取纯化、结构和生物活性研究进展

邹嘉琪, 彭紫君, 伍芳芳, 吴小勇*

(广东药科大学食品科学学院, 中山 528458)

摘要: 诺尼果是一种热带和亚热带水果, 含有丰富的碳水化合物、维生素、矿物质等营养元素以及多糖、黄酮、多酚等活性成分, 有很好的食用和药用价值。诺尼果多糖(noni fruit polysaccharide, NFP)是诺尼果中含量较高的活性成分, 具有免疫调节、降脂减肥、抗肿瘤、抗氧化及抗炎等生物活性作用, 在生物医药、保健食品等研究开发领域有着良好的应用前景。诺尼果多糖是一种由半乳糖醛酸聚糖组成的天然果胶多糖。不同提取方法制备得到的诺尼果多糖, 在糖基组成、链结构及理化性质和生物活性等方面存在一定差异。本文介绍了诺尼果多糖的提取纯化工艺、诺尼果多糖的组成结构特征, 以及诺尼果多糖的生物活性方面的最新研究进展, 同时综述了诺尼果多糖组成结构与生物活性之间的关系, 以期诺尼果多糖应用于保健食品、药品等领域提供参考。

关键词: 诺尼果; 多糖; 提取纯化; 结构; 生物活性

Progress on extraction, purification, structure and bioactivity of noni fruit polysaccharide

ZOU Jia-Qi, PENG Zi-Jun, WU Fang-Fang, WU Xiao-Yong*

(School of Food Science, Guangdong Pharmaceutical University, Zhongshan 528458, China)

ABSTRACT: Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit with good edible and medicinal value is a tropical and subtropical fruit, and has carbohydrates, vitamins, minerals and other nutrients as well as polysaccharides, flavonoids, polyphenols and other active substances. Noni fruit polysaccharide (NFP) is a high content of active substances in noni fruit. NFP, a natural pectin polysaccharide made up of galacturonan, has bioactive effects on immunomodulatory, lipid-lowering and weight-loss, anti-tumor, antioxidant and anti-inflammatory, and has good application prospects in the research and development of biopharmaceuticals and health foods. The monosaccharide composition, chain structure, physicochemical properties and biological activities of NFP obtained from different extraction methods are not the same. This review introduced the research progress of extraction and purification process, composition and structural characteristics, and biological activities of NFP, and also summarized the relationship between the composition and biological activities of NFP. This review aims to provide references for the application of NFP in health foods and pharmaceuticals.

KEY WORDS: noni fruit; polysaccharides; extraction and purification; structure; bioactivity

基金项目: 广东省教育厅项目(2021KQNCX035)

Fund: Supported by the Educational Commission of Guangdong Province (2021KQNCX035)

*通信作者: 吴小勇, 副教授, 主要研究方向为功能性食品的研究与开发。E-mail: perryfe@163.com

*Corresponding author: WU Xiao-Yong, Associate Professor, School of Food Science, Guangdong Pharmaceutical University, Zhongshan 528458, China. E-mail: perryfe@163.com

0 引言

诺尼(noni), 又名海巴天戟(*Morinda citrifolia* L.), 是一种常绿灌木, 生长在东南亚、美国夏威夷、澳大利亚和中国海南^[1]。在东南亚、波利尼西亚和澳大利亚的部分地区, 诺尼作为药用植物有着悠久的历史, 被认为是夏威夷群岛中第二重要的药用植物^[2]。诺尼的成熟果实—诺尼果被称为“超级水果”, 营养成分丰富, 包含 13 种维生素(A、B、C、E 等)、16 种矿物质(钾、钠、锌、铁、镁、磷、铜、硒等)^[3]、8 种微量元素、20 多种氨基酸(其中 9 种是人体所需的必需氨基酸), 以及 10 多种具有抗氧化及清除自由基作用的物质。

诺尼果中含有多种生物活性物质, 如多糖、黄酮及多酚等, 其中多糖的含量较高^[3]。诺尼果多糖主要是由半乳糖醛酸聚糖组成的天然果胶多糖, 具有抗氧化^[3]、抗炎^[4]、降血脂^[5]、抗肿瘤^[6]、免疫调节^[7]等多种生物活性作用, 近年来成为食品及生物医药领域研究者们关注的热点。目前尚未发现关于诺尼果多糖提取纯化方法、结构及生物活性的全面综述报道, 鉴于此, 本文将系统地综述诺尼果多糖的提取和纯化方法、结构及生物活性, 以期对诺尼果多糖的后续研究及开发利用提供新的思路和技术参考。

1 诺尼果多糖的提取及纯化

以诺尼果为原料制备诺尼果多糖, 需要经过提取、精制、纯化等步骤。提取分离后得到的诺尼果粗多糖中还含有蛋白质、色素等杂质, 需要进行脱蛋白、脱色等除杂和精制处理。经过精制后得到的诺尼果多糖, 还需要通过采用离子交换色谱法、凝胶渗透色谱法等适当的方法进行纯

化, 才能得到组成结构比较均一的多糖。制备诺尼果多糖的常见工艺流程和方法如图 1 所示。

1.1 诺尼果多糖的提取

目前关于诺尼果多糖的提取, 常用的方法有: 溶剂提取法及辅助提取法两大类, 包括热水浸提法(hot water extraction, HWE)、脉冲电场辅助提取法(pulsed electric field-assisted extraction, PEFAE)和超声辅助提取法(ultrasonic-assisted extraction, UAE)等。

溶剂提取法是根据多糖的溶解度、酸碱性及分子量等性质差异选用不同的溶剂进行提取, 常用的溶剂有水和酸碱溶液。诺尼果多糖的提取, 最常用的方法为 HWE。HWE 操作简便, 安全环保, 是多糖常用的提取方法。通过比较 YANG 等^[3]和 LI 等^[8]的研究结果后发现, 对产地来源相同的诺尼果采用不同的实验参数进行提取, 在料液比为 1:41.9 (*m*:*V*)、时间为 117.6 min 及温度为 77.7°C 的参数条件下, 诺尼果多糖的产率更高(9.19%); 而在料液比为 1:30 (*m*:*V*), 时间为 55 min 及温度为 95°C 的参数条件下浸提两次, 诺尼果多糖的得率仅有 7.00%, 说明在提取的过程中, 料液比、提取温度和提取时间等工艺条件会显著影响得物的产率。

HWE 虽然操作简单、成本低、易实现, 但提取效率不高, 因此往往需要结合其他方法对诺尼果多糖进行辅助提取。LI 等^[8]分别采用 HWE、PEFAE 和 UAE 3 种不同的提取方法对诺尼果多糖进行提取, 发现 UAE 所得的诺尼果多糖产率最高(11.13%), 而提取时间最长的 HWE 所得的诺尼果多糖产率最低(9.19%), 说明辅助提取法能提高诺尼果多糖的提取效率。UAE 显示出最高的提取效率, 这可能是由于声空化的作用促进细胞壁的破坏, 增加溶剂与有价值的化合物的接触, 从而提高提取的效率^[9]。

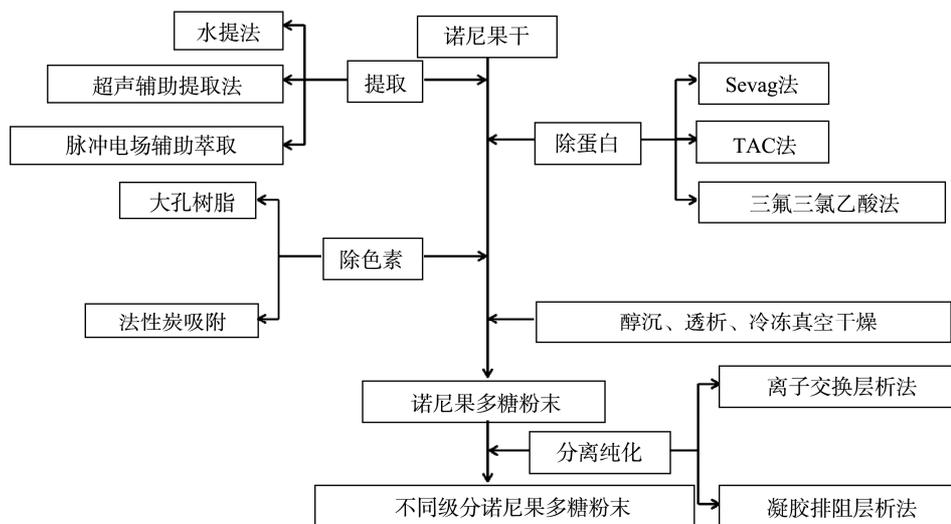


图 1 诺尼果多糖提取纯化流程与方法

Fig.1 Flow chart and methods of extraction and purification of noni fruit polysaccharides

1.2 诺尼果多糖的精制和纯化

目前, 多糖的精制、纯化手段主要有 Savage 试剂法^[10]、大孔树脂法^[11]、离子交换色谱法^[12]、凝胶色谱法^[13]、膜分离法^[14]等。诺尼果多糖的精制、纯化手段有大孔树脂法及柱层析法等(见表 1)。不同的纯化手段, 具有不同的纯化效果, 一般而言, 采用 Savage 试剂法除去多糖中的蛋白质; 采用大孔树脂法脱色; 采用离子交换色谱法和凝胶色谱法进一步纯化多糖, 以获得不同组分的多糖。

2 诺尼果多糖的组成结构

诺尼果的品种、产地、种植环境等因素会影响诺尼果原料的品质, 从而影响诺尼果多糖的组成结构。目前, 对诺尼果多糖的组成结构进行表征的方法主要有高效凝胶渗透色谱法(high performance gel permeation chromatography, HPGPC)、高效阴离子交换色谱联全脉冲安培检测器(high performance anion exchange chromatography-pulse amperometric detector, HPAEC-PAD)、核磁共振波谱(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR)、傅里叶变换红外光谱(fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)、甲基化分析、扫描电镜(scanning electron microscope, SEM)等^[15,19]。关于诺尼果多糖的组成结构特性研究主要集中在初级结构, 如多糖的糖基组成、分子量、糖苷键类型、主链结构、甲基化结构、官能团组成及微观形态结构等^[3-4,15,17-20], 而对高级结构(主要涉及主链间的构象及多糖间非共价键作用等^[21-22])的研究相对较少。

2.1 诺尼果多糖的糖含量测定

多糖中含有不同种类的糖组成, 一般采用苯酚-硫酸法检测多糖中总糖的含量、采用咔唑-硫酸法检测多糖中半乳糖醛酸的含量、采用二硝基水杨酸法(3,5-dinitrosalicylic acid, DNS)检测多糖中还原糖的含量。苯酚-硫酸法是利用多糖在硫酸的作用下先水解成单糖, 并迅速脱水生成糖醛衍

生物, 然后与苯酚生成橙黄色化合物。咔唑-硫酸法是多糖经水解生成半乳糖醛酸, 在硫酸中与咔唑试剂发生缩合反应, 生成紫红色化合物。DNS 法是在碱性条件下, 二硝基水杨酸与还原糖发生氧化还原反应, 生成 3-氨基-5-硝基水杨酸, 该产物在沸水浴条件下显棕红色。3 种检测方法均在一定浓度范围内, 生成物颜色的深浅与所测糖含量成正比例关系, 可以用紫外-可见分光光度计检测。LI 等^[8]采用苯酚-硫酸法对 3 种不同提取方法所得的诺尼果多糖的总糖进行测定, 结果显示不同提取方法所得的诺尼果多糖的总糖含量不一致, HWE 和 PEFAE 所得诺尼果多糖的总糖含量接近, 分别为(67.66±0.21)%和(68.64±3.01)%, 而 UAE 所得诺尼果多糖的总糖含量较高, 达(76.74±1.83)%。杨小冰^[19]采用苯酚-硫酸法和咔唑-硫酸法测得诺尼果多糖的总糖及糖醛酸含量分别为(938.69±8.64) mg/g 和(773.43±72.85) mg/g。通过总结现有研究结果发现, 原料加工方法、提取方法等因素均可能影响诺尼果多糖的糖含量组成。

2.2 诺尼果多糖的分子量及单糖组成

现阶段通常采用 HPAEC-PAD^[5]、气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)^[17-18]等技术测定诺尼果多糖的糖基组成; 采用 HPGPC^[5]、尺寸排阻色谱法^[18,23]等技术测定诺尼果多糖的分子量。不同的提取纯化方法会使诺尼果多糖的单糖组成及分子量有所不同^[17-18]。JIN 等^[4]前期发现通过在 30%乙醇浓度沉淀下获得的诺尼果多糖的分子量约为 456 kDa, 单糖成分主要由半乳糖醛酸(58.42%)、葡萄糖(21.13%)、半乳糖(4.44%)、鼠李糖(4.84%)和阿拉伯糖(2.16%)组成。最近, JIN 等^[20]对前期提取的诺尼果多糖进行优化, 选用 76%的乙醇浓度对诺尼果水提液进行醇沉以获得更优的诺尼果多糖, 此方法不仅提取效率更高、效果更好, 而且含有在 30%乙醇浓度沉淀下获得的多糖。76%乙醇沉淀诺尼果多糖的单糖组成为半乳糖醛酸(55.6%)、半乳糖(22.3%)、阿拉伯糖(9.1%)和鼠李糖

表 1 诺尼果多糖的纯化方法
Table 1 Purification methods of noni fruit polysaccharides

| 纯化方法 | 类型 | 纯化原理 | 纯化条件 | 参考文献 |
|---------|---------------------------------|--|--|------|
| 大孔树脂 | NKA-9 | 依赖大孔树脂和被吸附的分子(吸附质)之间的范德华引力, 通过大孔树脂巨大的比表面进行物理吸附, 使有机化合物根据吸附力及其分子量大小经一定溶剂洗脱分开 | 树脂加入量: 170 g; 流速: 1.0 mL/min | [5] |
| 离子交换色谱法 | DEAE-52 | 利用其可以吸附离子型物质, 比如蛋白质、酸性多糖等, 而作为中性多糖则可以顺利流出, 从而达到分离的目的 | DEAE-52 加入量: 120 g; 流速: 2.2 mL/min | [15] |
| 凝胶渗透色谱法 | Sephadex LH-20 和 Sephadex G-200 | 利用立体网状结构的多孔型凝胶, 如葡聚糖凝胶作为固定相, 当多糖流过凝胶柱时, 分子量大的不进入凝胶的孔隙直接留下, 优先被洗脱下来, 而小分子物质则会留在凝胶的孔隙中, 后被洗脱 | 柱子规格: $\phi 1.6 \times 80$ cm; 树脂加入量: 20 g; 流速: 0.2 mL/min | [16] |

(5.3%)。虽然 30%乙醇沉淀所得诺尼果多糖与 76%乙醇沉淀所得诺尼果多糖的单糖组成基本相同,但其组成比例存在差异。LI 等^[8]分别采用了 HWE、PEFAE 和 UAE 3 种方法对诺尼果多糖进行提取,实验结果表明,不同提取方法所得的诺尼果多糖在糖基组成及分子量上存在很大的差异(见表 2)。李雪^[16]研究了产于我国西沙群岛的诺尼果中的多糖,发现其分子量在 100 kDa 以下。此外,不同产地的诺尼果多糖也具有不同的糖基组成(见表 3),海南诺尼果多糖中半乳糖醛酸和葡萄糖含量较高;巴西诺尼果多糖中含有更多的 D-半乳糖和 L-阿拉伯糖;越南诺尼果多糖中 D-半乳糖、L-鼠李糖和 L-阿拉伯糖含量较高;西沙诺尼果多糖中半乳糖和阿拉伯糖含量较高。

2.3 诺尼果多糖的结构特征

诺尼果多糖的单糖组成、连接方式及分子量大小不同,其空间结构或构象也不相同。JIN 等^[4]通过甲基化方法检测诺尼果多糖中的糖醛酸以及 NMR 法检测诺尼果多糖中的分子结构,发现诺尼果多糖属于果胶多糖,并含有半乳糖醛酸聚糖(homogalacturonans, HG)结构域和鼠李半乳糖醛酸聚糖(rhamnus galactouronic acid glycan-I, RG-I)结构域。HG 结构域是由 α -1,4-GalAp 聚合而成的线性多糖链,且在

O-2 或 O-3 位可能未乙酰基取代;而 RG-I 结构域的主链由 $[\rightarrow 2]-\alpha$ Rhap-(1 \rightarrow 4)- α -D-GalAp-(1 \rightarrow)_n 重复二糖单元构成,C4 位可能结合阿拉伯半乳聚糖(arabinogalactan, AG)和阿拉伯糖。YANG 等^[3]通过 FT-IR 分析诺尼果多糖的化学基团组成,发现诺尼果多糖含有一个吡喃糖基,另外诺尼果多糖在 820.89 cm^{-1} 和 916.57 cm^{-1} 处均有弱吸收,说明诺尼果具有 α -和 β -吡喃糖苷键。杨小冰^[19]采用 SEM 分析诺尼果多糖的超微结构,观察到诺尼果多糖粉末的表面为片状,这可能与多糖的网状结构有关^[24]。李雪^[16]通过刚果红试验分析诺尼果多糖的三股螺旋链构象,推断西沙诺尼果多糖中不具有三股螺旋结构。综合前人的研究结果发现,诺尼果多糖是一类以半乳糖醛酸聚糖为主的果胶多糖,具有 α -和 β -吡喃糖苷键,根据诺尼果多糖的结构特征后续可以深入探究诺尼果多糖的生物活性作用。

3 诺尼果多糖生物活性的研究现状

诺尼果多糖是诺尼果的主要功效成分之一,具有调节免疫、降脂减肥、抗肿瘤、抗氧化及抗炎等多种生物活性作用。近年来,关于诺尼果多糖发挥生物活性作用的机制方面的研究已取得了一定的进展。

表 2 不同提取方法诺尼果多糖的糖基组成及其比例与分子量

Table 2 Monosaccharide composition, proportion and molecular weight of noni fruit polysaccharides by different extraction methods

| 样品 | 峰 | 分子量/kDa | 糖基组成及其比例 |
|-----------|---|---------|--|
| HWE-NFP | A | 135.6 | 岩藻糖(2.78%)、阿拉伯糖(22.76%)、半乳糖(34.32%)、葡萄糖(15.61%)、木糖(1.01%)、甘露糖(1.25%)、鼠李糖(1.93%)、半乳糖醛酸(19.06%)、葡萄糖醛酸(1.28%) |
| | B | 23.6 | |
| | C | 4.11 | |
| PEFAE-NFP | A | 123.9 | 岩藻糖(3.17%)、阿拉伯糖(22.09%)、半乳糖(33.61%)、葡萄糖(18.9%)、木糖(1.19%)、甘露糖(1.19%)、鼠李糖(0.03%)、半乳糖醛酸(18.54%)、葡萄糖醛酸(1.29%) |
| | B | 23.22 | |
| | C | 4.02 | |
| UAE-NFP | A | 116.1 | 岩藻糖(3.47%)、阿拉伯糖(22.95%)、半乳糖(32.98%)、葡萄糖(18.14%)、木糖(0.56%)、甘露糖(1.39%)、鼠李糖(0.02%)、半乳糖醛酸(19.15%)、葡萄糖醛酸(1.33%) |
| | B | 22.85 | |
| | C | 3.98 | |

注: HWE-NFP 为热水浸提法提取得到的诺尼果多糖; PEFAE-NFP 为脉冲电场辅助提取法提取得到的诺尼果多糖; UAE-NFP 为超声辅助提取法提取得到的诺尼果多糖。

表 3 不同产地诺尼果多糖的糖基组成及其比例

Table 3 Monosaccharide composition and proportion of noni fruit polysaccharides from different habitats

| 单糖(%) 产地 | GalA | Gal | Glu | Rha | Ara | GluA | Fuc | Man | Xyl | Rib | 参考文献 |
|-------------|-------|------|-------|------|-------|------|-----|------|-----|------|------|
| 海南 | 58.44 | 4.44 | 21.13 | 4.84 | 2.16 | - | - | - | - | - | [4] |
| 西沙 | - | 53.5 | 1.72 | - | 37.61 | - | - | 0.22 | 4.8 | 2.51 | [16] |
| 越南 | 53.6 | 17.9 | 2.2 | 9.5 | 13.6 | 1.1 | 0.3 | 0.7 | 1.2 | - | [17] |
| 巴西 | 29.1 | 30.9 | - | 5.4 | 31.0 | - | - | 3.6 | - | - | [18] |

注: -表示该数据在文献中未显示或未测定或不具备; GalA 为半乳糖醛酸; Gal 为半乳糖; Glu 为葡萄糖; Rha 为鼠李糖; Ara 为阿拉伯糖; GluA 为葡萄糖醛酸; Fuc 为岩藻糖; Man 为甘露糖; Xyl 为木糖; Rib 为核糖。

3.1 免疫调节活性

免疫调节是机体识别和清除抗原性异物, 以维持自身功能相对稳定的一系列生理活动的统称。药理学和临床研究结果表明, 多糖因其疗效高、毒性低等优势, 可用作新一代的免疫调节剂^[25]。多糖的免疫调节活性主要是通过自然杀伤细胞、T 细胞、B 细胞和巨噬细胞来发挥作用的^[26]。巨噬细胞源自单核细胞, 是单核吞噬细胞系统中的重要成员之一, 在免疫应答过程中发挥多种功效, 是抵抗病原体入侵的第一步^[27]。有研究表明, 诺尼果多糖可以通过次级免疫系统来预防或治疗各种疾病^[28]。诺尼果多糖能够刺激小鼠效应细胞从而释放各种介质, 主要包括肿瘤坏死细胞(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和一氧化氮(nitric oxide, NO)^[29]。SCHAFFER 等^[30]研究发现诺尼果多糖能增强中性粒细胞的吞噬活性, 能增加小鼠血清的白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)。SASMITO 等^[7]对诺尼果多糖与阿霉素联合化疗的效力进行研究, 通过乳胶珠法测定巨噬细胞活性发现诺尼果多糖可能通过 TCD8+细胞激活诱导免疫调节作用。可见, 诺尼果多糖具有较强的细胞免疫调节作用, 可以直接或间接与免疫系统相互作用, 触发免疫细胞间通信和分子识别, 诱导免疫反应发挥免疫调节作用。

3.2 降脂减肥

肥胖症是一组常见的代谢症群, 其病因由内因及外因组成, 其外因是热量摄入与热量消耗未能达到平衡, 从而使体内脂肪合成增加; 内因是脂肪代谢紊乱。高脂血症是一种慢性代谢性疾病, 其症状是血液循环中的脂质和脂蛋白含量较高。目前针对高脂血症的治疗药物有他汀类^[31-32]、贝特类^[33-34]及消胆胺^[35]等, 但是这些药物能引起机体发生不良反应^[36-37]。研究表明, 天然来源的多糖可被视为降脂剂。天然多糖的降脂作用机制主要体现在: (1)作为活性氧(reactive oxygen species, ROS)(羟基自由基、超氧阴离子、过氧化氢)的天然清除剂以及提高抗氧化酶浓度[超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase from micrococcus lysodeikticus, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等]来抑制氧化应激^[3,5,38]; (2)通过抑制限速酶羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA)来抑制肝脏中胆固醇的生物合成, 并降低胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(total cholesterol/high density lipoprotein cholesterol, TC/HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol/HDL-C, LDL-C/HDL-C)的比率以及降低与脂肪合成相关的蛋白[固醇调节元件结合蛋白-1C (sterol regulatory element binding protein-1C, SREBP-1C)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)和乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)等]

表达^[39-42]; (3)通过调节肠道菌群的组成及其丰度^[43-45]; (4)通过调节胆汁酸代谢^[46-48]; (5)通过调节短链脂肪酸代谢^[45,48-49]。LIN 等^[50]发现诺尼果汁(富含多糖)对高脂高胆固醇饮食仓鼠具有降血脂作用, 主要体现在其能降低高脂高胆固醇饮食仓鼠血清甘油三酯、胆固醇等血脂水平; 降低动脉粥样硬化指数; 促进粪便脂质排出, 主要是通过下调 SREBP-1C 的表达及上调肝过氧化物增殖激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)和解偶联蛋白 2 基因的表达来实现的。YANG 等^[3]发现诺尼果水提物及诺尼果多糖可以有效抑制高脂饮食小鼠肝脏中丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平的增加; 显著提高肝脏总抗氧化能力(trolox equivalent antioxidant capacity, TEAC)、SOD、GSH-Px 和 CAT 的水平; 显著降低体重增加以及肝脏和腹部脂肪的相对重量; 降低血清 TC 及 LDL-C 水平。YANG 等^[5]另一项研究发现诺尼果多糖可以通过调节肠道菌群的组成及丰度及短链脂肪酸的生成来发挥降脂减肥作用。可见诺尼果多糖可以通过以下机制: ①降低体内脂质的水平以及促进脂质的排出; ②提高抗氧化能力来抑制氧化应激; ③调节肠道菌群的组成及丰度; ④促进短链脂肪酸的形成, 来调节机体的糖脂代谢和能量代谢, 从而发挥降脂减肥作用。

3.3 抗肿瘤活性

现阶段, 治疗癌症的方法主要依赖于化学药物及化疗、放疗手段, 但是长期使用上述方法会导致机体免疫力下降^[51], 因此, 迫切寻找高效经济、低毒低副作用的天然抗肿瘤药物。大量报道天然多糖因其高效的抗肿瘤活性以及相对低毒的特性而受到研究者的广泛关注。天然多糖一般通过直接抑制肿瘤或间接抑制肿瘤两个方面来发挥抗肿瘤活性^[52]。直接抑制肿瘤是通过抑制癌细胞的生长和增殖及调控细胞生命周期^[53]; 间接抑制肿瘤是通过激活巨噬细胞活力, 提高人体免疫活性^[6]。HIRAZUMI 等^[54]发现诺尼果多糖在 Lewis 肺(Lewis lung, LLC)腹膜癌病模型中具有抗肿瘤活性, 且能显著提高近交同系 Lewis 肺荷瘤小鼠的存活时间, 另外在 LLC 细胞 LLC1 的适应培养物中没有显示出显著的细胞毒性作用。FURUSAWA 等^[6]研究发现诺尼果多糖在转基因鼠中对肿瘤的治愈率达到 25%~45%, 而且当诺尼果多糖与化疗药物(包括顺铂、阿霉素、丝裂霉素 C、博来霉素、足叶乙甙、5-氟尿嘧啶、长春新碱或喜树碱)联合使用时, 能显示出协同或相加的有益效果。可见诺尼果多糖的抗肿瘤活性与其免疫调节作用有关。诺尼果多糖与其他抗肿瘤药物一起使用, 具有协调增效作用, 应用前景广阔。

3.4 抗氧化活性

多糖具有多通道、多靶点、多功效等特点, 故其作为安全无毒的天然抗氧化剂受到越来越多的关注^[55-56]。多糖

主要通过内源性抗氧化应激核转录相关因子2-抗氧化反应元件(nuclear transcription related factor 2-antioxidant response element, Nrf2-ARE)通路来调节下游抗氧化酶的表达^[57],主要体现在多糖可以减少MDA的产生,提高SOD和GSH-Px^[58],这些抗氧化酶可以进一步阻断自由基链式反应,从而减少自由基的产生;其次,多糖通过抑制诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA的表达和减少NO的产生^[59-60],从而显著提高抗氧化效果,减轻氧化应激损伤。李雪^[16]采用3种体外方法研究了不同多糖组分的西沙诺尼果多糖的抗氧化活性,结果表明,西沙诺尼果汁粗多糖、西沙诺尼果汁精制多糖及4种均一多糖均表现出不同程度的抗氧化活性,其中西沙诺尼果汁精制多糖活性最强。LIN等^[50]通过动物实验发现补充诺尼果汁(富含多糖)可以降低高脂高胆固醇饮食仓鼠的血脂过氧化,体现在硫代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactants, TBARS)水平较低,是由于诺尼果汁补充后能使血清中GSH和TEAC水平升高。YANG等^[5]发现诺尼果多糖可以抑制高脂饮食大鼠肝脏氧化应激的现象,主要体现在诺尼果多糖可以有效抑制高脂饮食大鼠肝脏中MDA水平的增加,并显著提高肝脏TEAC、SOD、GSH-Px和CAT的水平,表明诺尼果多糖可以减少肝脏脂质过氧化,并可以提高抗氧化活性。YANG等^[3]的另一项研究结果发现诺尼果水提物和诺尼果多糖能降低肝脏MDA水平,提高肝脏TEAC等效抗氧化能力水平。另外诺尼果多糖能有效地提高肝脏SOD和GSH-Px的活性,而且100和200 mg/(kg BW)诺尼果多糖能有效提高肝细胞Nrf2水平,从而提高抗氧化活性。综合发现诺尼果多糖主要通过抑制自由基的生成和减轻氧化应激反应来发挥抗氧化作用,为诺尼果多糖作为抗氧化剂的开发利用提供了新的方向。

3.5 抗炎活性

炎症是机体免疫系统对损伤、感染和压力的第一反应^[61]。慢性炎症与动脉粥样硬化、癌症等多种疾病密切相关。针对炎症的治疗药物主要有甾体类和非甾体类抗炎药,但是两者的副作用日益突出^[62-63],不容忽视。近年来,天然来源的多糖因其安全、易得及有效的抗炎活性而受到广泛关注。多糖抗炎活性的机制主要有:(1)对细胞因子^[64][如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10等]和其他炎症相关分子^[65][iNOS、NO、环氧酶(cyclooxygenase, COX)]的影响;(2)对核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)相关信号通路的影响^[66-67];(3)肠道菌群在炎症性肠病中的作用^[68-69]。SOUSA等^[18]通过药理学试验发现诺尼果多糖具有抗炎活性,主要体现在诺尼果多糖能显著降低角叉菜胶、右旋糖酐、5-羟色胺、组胺和缓激肽引起的足肿胀的炎症参数;抑制白细胞向炎症部位迁移;显著降低醋酸诱导的小鼠腹部扭体试验和福尔马林试验的疼痛参数。BATISTA等^[23]发现诺尼果多糖对醋酸所致小鼠溃疡性结肠炎肠道损伤具有抗炎作用,其作

用机制是通过减少炎症细胞浸润、氧化应激、细胞因子的促炎作用和炎症结肠中COX-2的表达。还有学者发现诺尼果多糖可以调节肠道菌群和短链脂肪酸的生成,从而降低结肠屏障的通透性和改善代谢性内毒素血症,进而减轻高脂饮食诱导大鼠的肝脏氧化应激和炎症^[6]。说明诺尼果多糖主要是通过抑制炎症细胞因子的生成、减少炎症细胞的浸润以及影响炎症相关因子的产生来发挥抗炎作用,因此诺尼果多糖可能成为一种潜在的天然抗炎剂应用于生物医药领域。

4 结束语

诺尼果多糖具有免疫调节、降脂减肥、抗肿瘤、抗氧化及抗炎等生物活性,在慢性代谢疾病预防及保健食品研究开发领域均具有广阔的应用前景。作为一种天然果胶多糖,诺尼果多糖的组成结构比较复杂。原料种类、制备方法等因素对诺尼果多糖的组成结构和功能特性具有一定的影响。因此,深入探究诺尼果多糖的构效关系是未来研究的重点,另外对诺尼果多糖进行修饰改变其结构组成及空间构象特性进而增强其生物活性也是未来研究的新方向。

参考文献

- [1] HUANG HL, LIU CT, CHOU MC, *et al.* Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit extracts improve colon microflora and exert anti-inflammatory activities in caco-2 cells [J]. *J Med Food*, 2015, 18(6): 663-676.
- [2] SU BN, PAWLUS AD, JUNG HA, *et al.* Chemical constituents of the fruits of *Morinda citrifolia* (Noni) and their antioxidant activity [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(4): 592-595.
- [3] YANG XB, LIN CR, CAI S, *et al.* Therapeutic effects of noni fruit water extract and polysaccharide on oxidative stress and inflammation in mice under high-fat diet [J]. *Food Funct*, 2020, 11(1): 1133-1145.
- [4] JIN MY, WANG YX, YANG XB, *et al.* Structure characterization of a polysaccharide extracted from noni (*Morinda citrifolia* L.) and its protective effect against DSS-induced bowel disease in mice [J]. *Food Hydrocolloid*, 2019, 90: 189-197.
- [5] YANG XB, MO WJ, ZHENG CJ, *et al.* Alleviating effects of noni fruit polysaccharide on hepatic oxidative stress and inflammation in rats under a high-fat diet and its possible mechanisms [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 2953-2968.
- [6] FURUSAWA E, HIRAZUMI A, STORY S, *et al.* Antitumour potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on sarcoma 180 ascites tumour in mice [J]. *Phytother Res*, 2003, 17(10): 1158-1164.
- [7] SASMITO E, HERTIANI T, NOVLITA RT, *et al.* Polysaccharide-rich fraction of Noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) as doxorubicin co-chemotherapy: Evaluation of catalase, macrophages, and TCD8+ lymphocytes [J]. *Sci Pharm*, 2015, 83(3): 479-488.
- [8] LI J, NIU DB, ZHANG Y, *et al.* Physicochemical properties, antioxidant and antiproliferative activities of polysaccharides from *Morinda citrifolia* L. (Noni) based on different extraction methods [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 150: 114-121.
- [9] WANG YG, ZHANG X, MA XQ, *et al.* Study on the kinetic model, thermodynamic and physicochemical properties of *Glycyrrhiza* polysaccharide by ultrasonic assisted extraction [J]. *Ultrason Sonochem*,

- 2019, 51: 249–257.
- [10] 杨涛, 郭龙, 李灿, 等. 红芪多糖 HPS1-D 的化学结构和抗补体活性研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 89–93.
YANG T, GUO L, LI C, *et al.* Chemical structural features and anti-complementary activity of polysaccharide HPS1-D from *Hedysarum polybotrys* [J]. *China J Chin Mater*, 2014, 39(1): 89–93.
- [11] HU ZY, ZHOU HL, LI YP, *et al.* Optimized purification process of polysaccharides from *Carex meyeriana Kunth* by macroporous resin, its characterization and immunomodulatory activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132: 76–86.
- [12] KARIMI S, GHANBARZADEH B, ROUFEGARINEJAD L, *et al.* Polysaccharide extracted from *Althaea officinalis* L. root: New studies of structural, rheological and antioxidant properties [J]. *Trends Carbohydr Res*, 2021, 510: 108438.
- [13] ZHOU RM, CUI MX, WANG Y, *et al.* Isolation, structure identification and anti-inflammatory activity of a polysaccharide from phragmites rhizome [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 161: 810–817.
- [14] TANG W, PENG QX, YAN YM, *et al.* Study on purification of polysaccharides in root of *Salvia miltiorrhiza* by macroporous adsorption resin and ion-exchange resin methods [J]. *Zhong Yao Cai*, 2010, 33(12): 1937–1941.
- [15] 金明玉. 诺尼果多糖的组成结构及其对 IBD 小鼠的治疗作用[D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
JIN MY. The composition and structure of Noni fruit polysaccharide and its therapeutic effect on IBD mice [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2019.
- [16] 李雪. 诺尼果汁多糖的分离纯化与抗氧化活性研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2015.
LI X. Study on isolation, purification and antioxidant activity of polysaccharides from Noni juice [D]. Tianjin: Tianjin University of Science and Technology, 2015.
- [17] BUI AKT, BACIC A, PETTOLINO F. Polysaccharide composition of the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(12): 1271–1275.
- [18] SOUSA SG, OLIVEIRA LA, MAGALHÃES DA, *et al.* Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharide extracted from *Morinda citrifolia* Linn (Noni) [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 197: 515–523.
- [19] 杨小冰. 诺尼果多糖改善肝脏氧化应激和炎症反应及机制研究[D]. 广东: 广东药科大学, 2020.
YANG XB. Noni fruit polysaccharide alleviates hepatic oxidative stress and inflammation and its mechanisms [D]. Guangdong: Guangdong Pharmaceutical University, 2020.
- [20] JIN MY, WU XY, LI MY, *et al.* Noni (*Morinda citrifolia* L.) fruit polysaccharides regulated IBD mice via targeting gut microbiota: Association of JNK/ERK/NF- κ B signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(35): 10151–10162.
- [21] GONG YJ, ZHANG J, GAO F, *et al.* Structure features and in vitro hypoglycemic activities of polysaccharides from different species of *Maidong* [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 173: 215–222.
- [22] 张蕊馨, 张彦华, 周迎春, 等. 中药多糖化学结构及药理作用研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(1): 88–89.
ZHANG RX, ZHANG YH, ZHOU YC, *et al.* Research progress on chemical structure and pharmacological action of polysaccharides from traditional Chinese medicine [J]. *Heilongjiang J Tradit Chin Med*, 2018, 47(1): 88–89.
- [23] BATISTA JA, MAGALHÃES DA, SOUSA SG, *et al.* Polysaccharides derived from *Morinda citrifolia* Linn reduce inflammatory markers during experimental colitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112303.
- [24] REN DY, ZHAO Y, ZHENG Q, *et al.* Immunomodulatory effects of an acidic polysaccharide fraction from herbal *Gynostemma pentaphyllum* tea in RAW264.7 cells [J]. *Food Funct*, 2019, 10(4): 2186–2197.
- [25] ZHU PF, ZHAO YL, DAI Z, *et al.* Phenolic amides with immunomodulatory activity from the nonpolysaccharide fraction of *Lycium barbarum* fruits [J]. *Agric Food Chem*, 2020, 68(10): 3079–3087.
- [26] MAITY P, SEN IK, CHAKRABORTY I, *et al.* Biologically active polysaccharide from edible mushrooms: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 172: 408–417.
- [27] YAN JW, HORNG T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions [J]. *Trends in Cell Biol*, 2020, 30(12): 979–989.
- [28] WEST BJ, SU CX, JENSEN CJ. Hepatotoxicity and subchronic toxicity tests of *Morinda citrifolia* (Noni) fruit [J]. *J Toxicol Sci*, 2009, 34(5): 581–585.
- [29] WANG MY, WEST BJ, JENSEN CJ, *et al.* *Morinda citrifolia* (Noni): A literature review and recent advances in Noni research [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(12): 1127–1141.
- [30] SCHAFER M, SHARP P, BROOKS VJ, *et al.* Enhanced bactericidal activity against *Escherichia coli* in calves fed *Morinda citrifolia* (Noni) puree [J]. *J Vet Intern Med*, 2008, 22(2): 499–502.
- [31] LI H, RABEARIVONY A, ZHANG WX, *et al.* Chronopharmacology of simvastatin on hyperlipidaemia in high-fat diet-fed obese mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 11024–11029.
- [32] SINGH S, NGUYEN HC, EHSAN M, *et al.* Pravastatin-induced changes in expression of long non-coding and coding RNAs in endothelial cells [J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(1): e14661.
- [33] TARANTINO N, SANTORO F, CORREALE M, *et al.* Fenofibrate and dyslipidemia: Still a place in therapy? [J]. *Drugs*, 2018, 78(13): 1289–1296.
- [34] QI YY, YAN L, WANG ZM, *et al.* Comparative efficacy of pharmacological agents on reducing the risk of major adverse cardiovascular events in the hypertriglyceridemia population: A network meta-analysis [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1): 15.
- [35] CHEN J, WU Y, YANG CM, *et al.* Antioxidant and hypolipidemic effects of soymilk fermented via *Lactococcus acidophilus* MF204 [J]. *Food Funct*, 2017, 8(12): 4414–4420.
- [36] HIROTA T, FUJITA Y, IEIRI I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins [J]. *Expert Opin Drug Met*, 2020, 16(9): 809–822.
- [37] CARRION AF, LINDOR KD, LEVY C. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases [J]. *Liver Int*, 2021, 41(6): 1335–1343.
- [38] XIAO B, CHEN S, HUANG QQ, *et al.* The lipid lowering and antioxidative stress potential of polysaccharide from *Auricularia auricula* prepared by enzymatic method [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 187: 651–663.
- [39] LIU YH, XIANG ZN, CHEN C, *et al.* Hypolipidemic and hepatoprotective effects of polysaccharides extracted from *Liriope spicata* var. *Prolifera* in C57BL/6J mice with high-fat diet-induced hyperlipidemia [J]. *Evid Based Compl Alt*, 2020, 2020: 8013189.
- [40] MA P, SUN CY, LI WJ, *et al.* Extraction and structural analysis of *Angelica sinensis* polysaccharide with low molecular weight and its lipid-lowering effect on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(7): 3212–3224.
- [41] HE D, YAN LP, HU YX, *et al.* Optimization of porphyrin extraction from *Pyropia yezoensis* by response surface methodology and its lipid-lowering effects [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(2): 53.
- [42] YANG M, HU D, CUI ZY, *et al.* Lipid-lowering effects of *Inonotus obliquus* polysaccharide *in vivo* and *in vitro* [J]. *Foods*, 2021, 10(12): 3085.

- [43] KATIRAEI S, VRIES MRD, COSTAIN AH, *et al.* *Akkermansia muciniphila* exerts lipid-lowering and immunomodulatory effects without affecting neointima formation in hyperlipidemic APOE*3-leiden. CETP mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64(15): e1900732.
- [44] TONG AJ, HU RK, WU LX, *et al.* *Ganoderma* polysaccharide and chitosan synergistically ameliorate lipid metabolic disorders and modulate gut microbiota composition in high fat diet-fed golden hamsters [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(1): e13109.
- [45] SANG TT, GUO CJ, GUO DD, *et al.* Suppression of obesity and inflammation by polysaccharide from sporoderm-broken spore of *Ganoderma lucidum* via gut microbiota regulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117594.
- [46] DO AR, CHO SJ, CHO YY, *et al.* Antiobesity effects of short-chain chitosan in diet-induced obese mice [J]. *J Med Food*, 2018, 21(9): 927–934.
- [47] CHEN QC, LIU M, ZHANG PY, *et al.* Fucooidan and galactooligosaccharides ameliorate high-fat diet-induced dyslipidemia in rats by modulating the gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *Nutrition*, 2019, 65: 50–59.
- [48] WATANABE K, YAMANO MY, MASUJIMA Y, *et al.* Curdlan intake changes gut microbial composition, short-chain fatty acid production, and bile acid transformation in mice [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2021, 27: 101095.
- [49] HONG Y, SHENG LL, ZHONG J, *et al.* *Desulfovibrio vulgaris*, a potent acetic acid-producing bacterium, attenuates nonalcoholic fatty liver disease in mice [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–20.
- [50] LIN YL, CHOU CH, YANG DJ, *et al.* Hypolipidemic and antioxidative effects of noni (*Morinda citrifolia* L.) juice on high-fat/cholesterol-dietary hamsters [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2012, 67(3): 294–302.
- [51] LIU J, LIU C, YUE JB. Radiotherapy and the gut microbiome: Facts and fiction [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 9.
- [52] 王文丽, 张金玲, 魏亚宁, 等. 天然多糖提取、纯化及生物活性研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(22): 470–480.
WANG WL, ZHANG JL, WEI YN, *et al.* Extraction, purification, and bioactivity of natural polysaccharide: A review [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2022, 43(22): 470–480.
- [53] 徐涵, 刘云, 阙欢. 天然多糖提取纯化及生理功能活性研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(5): 1382–1390.
XU H, LIU Y, KAN H. Research progress on extraction, purification and physiological activity of natural polysaccharides [J]. *J Food Saf Qual*, 2022, 13(5): 1382–1390.
- [54] HIRAZUMI A, FURUSAWA E. An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) with antitumour activity [J]. *Phytother Res*, 1999, 13(5): 380–387.
- [55] XUE HY, LI JR, LIU YG, *et al.* Optimization of the ultrafiltration-assisted extraction of Chinese yam polysaccharide using response surface methodology and its biological activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 1186–1193.
- [56] CHEN F, HUANG SY, HUANG GL. Preparation, activity, and antioxidant mechanism of rice bran polysaccharide [J]. *Food Funct*, 2021, 12(2): 834–839.
- [57] SUN Y, LIU J, WAN L, *et al.* Improving effects of astragalus polysaccharides on cardiac function via Keap1/Nrf2-are signal pathway in adjuvant arthritis rats [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(2): 143–153.
- [58] HUANG HL, CHEN F, LONG R, *et al.* The antioxidant activities *in vivo* of bitter melon polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145: 141–144.
- [59] XUE SJ, HU XH, ZHU LG, *et al.* Protective functions of *Lycium barbarum* polysaccharides in H₂O₂-injured vascular endothelial cells through anti-oxidation and anti-apoptosis effects [J]. *Biomed Rep*, 2019, 11(5): 207–214.
- [60] PEI Y, YANG ST, XIAO ZB, *et al.* Structural characterization of sulfated polysaccharide isolated from red algae (*Gelidium crinale*) and antioxidant and anti-inflammatory effects in macrophage cells [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 794818.
- [61] HOU CY, CHEN LL, YANG LZ, *et al.* An insight into anti-inflammatory effects of natural polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 153: 248–255.
- [62] PENG WY, ZHU SQ, MEI HM, *et al.* RGD-peptides modifying dexamethasone to enhance the efficacy of anti-inflammation and limit the risk of osteoporosis [J]. *Med Chem Comm*, 2015, 6(7): 1345–1351.
- [63] MA L, LIU TW, WALLIG MA, *et al.* Efficient targeting of adipose tissue macrophages in obesity with polysaccharide nanocarriers [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(7): 6952–6962.
- [64] LEE MH, CHAO CH, HSU YC, *et al.* Production, characterization, and functions of sulfated polysaccharides from zinc sulfate enriched cultivation of *Antrodia cinnamomea* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159: 1013–1021.
- [65] DU B, LIN CY, BIAN ZX, *et al.* An insight into anti-inflammatory effects of fungal beta-glucans [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2015, 41(1): 49–59.
- [66] LEVY-ONTMAN O, HULEIHEL M, HAMIAS R, *et al.* An anti-inflammatory effect of red microalga polysaccharides in coronary artery endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 264: 11–18.
- [67] SANJEEWA KKA, FERNANDO IPS, KIM SY, *et al.* *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory activities of high molecular weight sulfated polysaccharide; containing fucose separated from *Sargassum horneri*: Short communication [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107: 803–807.
- [68] THOMSON P, MEDINA DA, ORTUZAR V, *et al.* Anti-inflammatory effect of microbial consortia during the utilization of dietary polysaccharides [J]. *Food Res Int*, 2018, 109: 14–23.
- [69] WANG Y, ZHANG NF, KAN J, *et al.* Structural characterization of water-soluble polysaccharide from *Arctium lappa* and its effects on colitis mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 213: 89–99.

(责任编辑: 黄周梅 韩晓红)

作者简介



邹嘉琪, 硕士研究生, 主要研究方向为功能性食品的研究与开发。
E-mail: 745219210@qq.com



吴小勇, 副教授, 主要研究方向为功能性食品的研究与开发。
E-mail: perryfe@163.com