

硫酸软骨素的药理作用及应用研究进展

肖玉良^{1,2}, 李平利¹, 程艳娜¹, 张新科¹, 王凤山^{1*} (1. 山东大学药学院 济南 250012; 2. 泰山医学院药学院 泰安 271002)

摘要:目的 综述近年来硫酸软骨素的药理作用及应用研究进展。方法 根据国内外相关文献,对硫酸软骨素的药理作用及应用进行整理与总结。结果与结论 硫酸软骨素具有抗炎、免疫调节、心脑血管保护、神经保护、抗氧化、细胞黏附调节、抗肿瘤等多种药理学活性,目前临床上主要用于骨关节炎、心脑血管疾病及眼科疾病的预防和治疗,且长期服用毒副作用小,是很有开发潜力的药物。

关键词: 硫酸软骨素; 抗炎; 免疫调节; 心脑血管保护

doi: 10. 11669/cpj. 2014. 13. 001 中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1001 - 2494(2014) 13 - 1093 - 06

Progress in the Study of Pharmacology and Application of Chondroitin Sulfate

XIAO Yu-liang^{1,2}, LI Ping-li¹, CHENG Yan-na¹, ZHANG Xin-ke¹, WANG Feng-shan^{1*} (1. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Taishan Medical University, Taian 271002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To review the pharmacologic action and application of chondroitin sulfate. **METHODS** The pharmacologic action and application of chondroitin sulfate are reviewed based on the relevant articles published in recent years. **RESULTS AND CONCLUSION** Chondroitin sulfate has been demonstrated to possess varieties of pharmacological activities, including anti-inflammation, immunoregulation, anti-atherosclerosis, anti-oxidation, regulating cell adhesion and anti-tumor. So far, it is mainly used to prevent and treat osteoarthritis, cardiovascular and cerebrovascular diseases, as well as ophthalmological diseases in clinic with good tolerability and safety. Therefore, chondroitin sulfate is a drug with great development potential.

KEY WORDS: chondroitin sulfate; anti-inflammation; immunoregulation; anti-atherosclerosis

硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS) 是一类硫酸化的糖胺聚糖,存在于人和动物结缔组织中,主要分布于软骨、骨、肌腱、肌膜和血管壁中,由 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰-D-氨基半乳糖以 1,3 糖苷键连接形成二糖,二糖之间以 β-1,4 糖苷键连接而成。相对分子质量(Mr) 一般为 25 000 ~ 30 000。根据其分子结构中糖醛酸种类和氨基己糖上硫酸酯位置的差异,主要分为硫酸软骨素 A(CS-A)、硫酸软骨素 C(CS-C)、硫酸软骨素 D(CS-D)、硫酸软骨素 E(CS-E) 等,结构见图 1。在欧洲、美国、日本等国家,CS 主要作为保健食品或药品,用于防治心脑血管疾病、骨关节炎(osteoarthritis, OA)、神经保护等。近年来,学者们对 CS 的药理学作用和应用进行了更为广泛的研究,发现了一些新的作用与机制,也探讨了其更广泛的在防治疾病方面的应用。笔者对 CS 药理作用及应用研究近况作一综述。

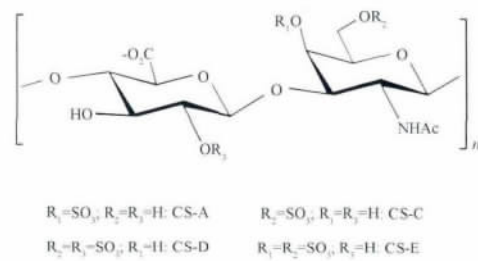


图 1 硫酸软骨素的结构

1 CS 在治疗炎症疾病方面的研究应用

1.1 治疗骨关节炎

随机安慰剂对照的临床试验已经证明,CS 能够减少 OA 患者疼痛、改善关节功能^[1]、减少关节肿胀和积液^[2]、防止膝

基金项目: 山东省自然科学基金高校、科研单位联合专项(ZR2011HL052); 山东省泰山学者药学特聘专家计划资助项目

作者简介: 肖玉良,男,博士研究生,研究方向: 多糖药物; * 通讯作者: 王凤山,男,教授,博士生导师,研究方向: 生化与生物技术药物
Tel/Fax: (0531) 88380288 E-mail: fswang@sdu.edu.cn

关节^[3]和手关节^[4]部位的间隙狭窄。CS 已经被列为一种改变 OA 症状和病情的慢作用药物 (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis, SYSADOA) 和 OA 疾病改善药物 (disease modifying osteoarthritis drug, DMOAD) 在临床上应用。2003 年在欧洲风湿病防治联合会发表的对于 OA 的治疗建议中认为,CS 是一种治疗膝 OA 的有效药物^[5]。研究发现^[6-7],CS 通过抑制活性氧 (H_2O_2 和 $O_2^{\cdot -}$) 或丝裂原活化蛋白激酶 p38MAPK 和信号调节激酶 ERK1/2 的活性,降低 NF- κ B 的核易位,减少蛋白水解酶 (MMP-3、MMP-9、MMP-13、cathepsin B 等)、炎症诱导酶 (PLA2、COX-2、NOS-2) 以及促炎细胞因子 (TNF- α 和 IL-1 β) 的合成 (图 2^[6]),来发挥抗炎作用。

McAlindon 等^[8]从 37 份相关研究中,筛选出有随机、双盲、安慰剂对照、疗程在 4 周以上的 CS 治疗膝 OA 或髌 OA 实验报告 15 份 (6 个氨基葡萄糖试验,9 个 CS 试验),进行了较仔细的系统疗效评估和汇总 (Meta) 分析,结果发现,氨基葡萄糖治疗 OA 的综合效果为中等,而 CS 的综合治疗效果为显著,且副作用均不明显。研究发现,CS 可以缓解 OA 的症状 (明显减轻疼痛、缩短晨僵时间、握力增加、功能显著改善)^[9]、减少非甾体抗炎药 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 的用量,与 NSAIDs 相比,在 OA 的治疗中 CS 的成本更低、长期服用胃肠耐受性更好——使用 NSAIDs 时,每 10 000 名患者中发生 2 666 例胃肠道不良事件 (包括 90 例严重不良事件),而 CS 基本无毒副作用^[10]。

1.2 治疗慢性膀胱炎

膀胱黏膜是一层极薄的移行上皮组织,它主要起着防御感染、调节膀胱功能的作用,许多膀胱疾病的发病与其关系密切。膀胱黏膜上附着一层主要由透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 和 CS 组成的蛋白聚糖,这层蛋白聚糖主要起抗黏附和防御感染的作用,有证据证明各种类型的慢性膀胱炎 (诸如尿路感染、化学或放射性膀胱炎、膀胱疼痛综合征/间

质性膀胱炎等) 最初都与黏膜层蛋白聚糖的流失有关^[11]。HA 和 CS 对膜层蛋白聚糖损伤的早期修复可以避免膀胱炎的慢性演变,目前蛋白聚糖层的修复已经成为慢性膀胱炎以及膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎等膀胱疾病的新疗法^[12]。

膀胱内灌注 HA/CS 治疗难愈性膀胱疼痛综合征/间质性膀胱炎 (BPS/IC) 的耐受性与疗效评价试验研究表明,经 HA/CS 治疗后尿急、尿频、尿痛、骨盆疼痛频率等症明显改善,O'Leary-Sant 问卷表中中间质性膀胱炎问题指数以及症状指数明显改善^[13]。在 3 年后的随访调查中发现,患者排尿频率从治疗前的 $17.8 \text{次} \cdot \text{d}^{-1}$ 下降到治疗后的 $15.5 \text{次} \cdot \text{d}^{-1}$ 以及 3 年后的 $11.9 \text{次} \cdot \text{d}^{-1}$,排尿体积从治疗前的 $136.8 \text{mL} \cdot \text{次}^{-1}$ 上升到治疗后的 $143.9 \text{mL} \cdot \text{次}^{-1}$ 以及 3 年后的 $180.9 \text{mL} \cdot \text{次}^{-1}$,膀胱内灌注 HA/CS 可以对 BPS/IC 的难愈性症状产生长达 3 年的持久改善^[14]。随机、双盲、安慰剂对照的膀胱内灌注 HA/CS 治疗女性尿路感染的临床研究发现,与安慰剂对照组相比经 HA/CS 治疗后患者的尿路感染复发率下降 77%,尿路感染复发时间明显延长 [治疗组: (185.2 ± 78.7) d, 对照组: (52.7 ± 33.4) d],生活质量和泌尿系统功能明显改善,且无严重不良反应事件发生^[15]。

2 CS 在免疫调节方面的研究应用

2.1 增强免疫功能

活化淋巴细胞产生的 IL-2 是调节机体免疫应答过程中重要的调节者,可以促进淋巴细胞的增殖,与 γ -干扰素 (IFN- γ) 协同诱导细胞分化成产生免疫球蛋白的细胞,促使 T 细胞产生淋巴因子,诱导细胞毒性 T 细胞产生。TNF- α 可以有选择性地杀伤某些肿瘤细胞或抑制肿瘤细胞增殖而不损伤正常组织;IL-6 对肿瘤有双重作用,可以促进 B 细胞分泌 IgM 和 IgG,它还是杂交瘤细胞和骨髓细胞生长因子。研究发现^[16],摄入 CS 后,荷瘤小鼠 IgG 分泌增加,体液免疫功能增强,体内细胞因子 IL-2、TNF- α 的含量明显增加而 IL-6 含量降低,CS 能够通过提高小鼠的免疫功能来抑制肿瘤生长。CS 还可以通过抑制 Th2 型细胞因子 (IL-5、IL-10、IL-13) 的分泌,改善 Th2 型细胞因子引起的 Th1/Th2 失衡,抑制抗原诱导的免疫球蛋白 E (IgE) 的产生,起到抗过敏的作用,从而用于治疗 IgE 参与的过敏反应^[17]。CS 结构中 O 硫酸化的程度与位置对 Th1/Th2 平衡影响较大,CS-E 诱导 Th1 型细胞因子分泌的能力最好;CS-A 诱导 Th1 型细胞因子分泌的能力次之,O 部分硫酸化的 CS 诱导 Th1 型细胞因子分泌的能力要比 O 完全硫酸化的 CS 好^[18]。

2.2 治疗银屑病

NF- κ B 的调节失控在银屑病等皮肤病中发挥重要作用,与正常皮肤相比 NF- κ B 在银屑病人体的体内过度表达。NF- κ B 依赖的促炎细胞因子白介素 IL-1 β 和 TNF- α 在关节炎、银屑病的发病过程中起关键作用。CS 可以降低白介素 IL-1 β 诱导的蛋白激酶 p38MAPK 和信号调节激酶 ERK1/2 的磷

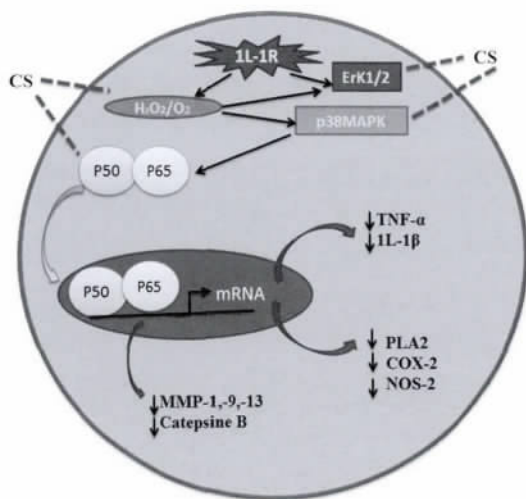


图 2 CS 的抗炎作用机制

酸化,减少促炎细胞因子白介素 IL-1 β 和 TNF- α 的合成,起到治疗银屑病的作用^[6]。

Möller 等^[19] 在一项随机、双盲、安慰剂对照的 129 例伴随银屑病的膝骨关节炎患者的治疗研究中发现,采用 CS 治疗 90 d 后,脚底银屑病的发病率从 33% 下降到 4%,而安慰剂治疗组脚底银屑病的发病率仅从 33% 下降到 22%;组织病理学研究表明,经 CS 治疗后银屑病患者体内 CD1a⁺ 朗格汉斯细胞较安慰剂明显下降,病人的皮肤病生活指数明显提高。Vergés 等^[20] 在采用 CS 治疗伴随中度和重度银屑病膝关节炎患者的研究中发现,经 2 个月的 CS 治疗后,患者皮肤红肿减少,剥脱和瘙痒减轻,硬化的皮肤开始软化,银屑病的斑块明显改善。组织病理学表明,表皮厚度与治疗前相比减少了 29%,基底层和颗粒层之间的厚度减少了 31%,被 Ki-67 染色的角化细胞的数量显著降低,银屑病的活动程度显著改善^[21]。这些都显示 CS 具有治疗银屑病的作用。

3 CS 在治疗心脑血管疾病方面的研究应用

3.1 抗凝血及抗血栓

酸性黏多糖的抗凝血作用已被广泛认可,CS 作为一种酸性黏多糖,其化学结构与肝素相似,也具有一定的抗凝血作用,且抗凝血作用较缓和,每 1 mg CS-A 相当于 0.45 U 肝素的抗凝活性,CS 的抗凝活性并不依赖于抗凝血酶 III,而是通过纤维蛋白原系统发挥抗凝血作用。

Maksimenko 等^[22] 在氯化亚铁诱导动脉受伤的大鼠模型中研究发现,用 CS 修饰的过氧化氢酶的抗血栓活性比天然的过氧化氢酶强,在低剂量时即可改变已形成的血栓结构,促进血液持续流动,能有效延缓和预防动脉闭塞。

从海参中提取到的岩藻糖化的 CS 经静脉注射和口服给药都具有抗凝血作用。经静脉注射后可抑制静脉和动脉分流模型中大鼠血栓形成;口服 50 mg \cdot kg⁻¹ 的剂量能使凝血酶活性下降 40%,血栓质量在给药后 2 h 下降到给药前的 25%,而同样剂量的肝素口服后则没有抗凝及抗血栓活性;海参岩藻糖化 CS 主要通过肝素辅因子 II 以及影响凝血级联反应中凝血酶的产生发挥抗凝作用^[23]。口服岩藻糖化的 CS 对大鼠的出血时间没有影响,岩藻糖化的 CS 有望成为一种新型口服抗凝血药物^[24]。

3.2 调脂降脂功效

CS 蛋白多糖能与低密度脂蛋白产生特异亲和,调节巨噬细胞周围胆固醇的聚集,并通过调节免疫球蛋白及其淀粉样物质,减少局部胆固醇的沉积^[25];CS 还具有升高小鼠血液中高密度脂蛋白(HDL)的含量,降低小鼠血液中的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)含量的功效^[26]。Han 等^[27] 在高脂鼠模型中研究发现,CS 可抑制脂肪酶活性,抑制棕榈酸进入空肠绒毛膜囊内,引起小鼠体重和子宫旁脂肪组织重量减轻,起到预防脂肪肝和高血脂作用。

3.3 抗动脉粥样硬化

早在 1955 年,Kurita 已经发现静脉注射 5 mg \cdot kg⁻¹ CS-

C 可以抑制高胆固醇饮食兔模型中动脉粥样硬化的进展^[28]。动脉粥样硬化损伤反应学说认为,动脉粥样硬化始于内皮损伤,人体自由基会对 LDL 进行化学修饰导致内皮损伤,抑制前列环素 I₂ 合成,化学修饰的 LDL 能使细胞内胆固醇增加。巨噬细胞质膜表面的 CS 蛋白聚糖变异体可以与被氧化修饰的 LDL 产生特异结合,通过调节巨噬细胞周围胆固醇聚集和调节免疫球蛋白及淀粉样物质减少局部胆固醇沉积,从而起到抗动脉粥样硬化的作用。

近年来有证据表明^[29-30] 人类动脉粥样硬化斑块形成和进展与局部和全身炎症反应密切相关,其中炎症诱导酶、促炎细胞因子和 NF- κ B 在动脉粥样硬化的形成中发挥着举足轻重的作用。人脂肪沉积性动脉硬化的动脉中有分泌型非膜腺 II 型磷脂酶 A2(SnpPLA2),它能促进炎症前期产物磷脂和游离脂肪酸的产生,当它作用于动脉壁上的 LDL 时,可导致动脉硬化的形成。研究表明^[25,31] 脂蛋白和动脉壁上的蛋白聚糖的特异性结合在脂肪沉积性动脉硬化发展过程中起重要作用,CS 与各类脂蛋白均可结合,但亲和力不同,当血液中 CS-C 浓度超过一定水平时,可竞争性地与脂蛋白结合,从而释放 SnpPLA2,抑制动脉硬化的形成。炎症因子的表达可以激活 NF- κ B,NF- κ B 核易位刺激磷脂酶 A2(PLA2)、环氧合酶-2(COX-2)、一氧化氮合酶 2(NOS-2)的表达,释放出花生四烯酸、前列腺素 E2(PGE2)、一氧化氮(NO),加重炎症反应。CS 可能通过降低 NF- κ B 的核易位^[32] 以及增加骨保护蛋白/NF- κ B 受体活化子配体(OPG/RANKL)比值^[30] 来延缓动脉粥样硬化的进程。Herrero-Beaumont 等^[33] 在股动脉内皮损伤后高脂饮食诱发的兔动脉粥样硬化模型中研究发现,CS 可以通过降低血液中炎性分子 C-反应蛋白和 IL-6 浓度,抑制趋化因子配体 2(CCL2)和 COX-2 的表达,降低血管内膜/中层厚度比,降低主动脉血管病变的兔动脉粥样硬化的比例。

4 CS 在中枢神经系统保护方面的应用

4.1 保护和修复神经元

CS 可以通过其蛋白聚糖形式参与神经调节作用。研究表明,蛋白聚糖是中枢神经系统细胞外基质的主要成分,而 CS 蛋白聚糖(CSPG)主要分布于神经元周围的基质中,通过置换结合在含多聚赖氨酸底物中的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖而抑制轴突生长^[34]。每个神经元周围基质中 CSPG 含量不同,CSPG 是参与调节神经元微环境的关键因素。CSPG 具酪氨酸磷酸化酶样作用,可分解或降解酪氨酸,减少其对神经细胞的破坏,延长和保护酪氨酸诱导的神经细胞死亡。

研究发现,内源性 CS 对神经损伤后的轴突再生和修复起抑制作用,中枢神经系统受损后,巨噬细胞和少突胶质细胞合成的基质 CS 增加,通过加入软骨素酶可以分解 CS,促进神经元的生长,有助于神经功能恢复^[35]。然而,在神经受损抑制 CS 生成 48 h 后恢复 CS 的合成,CS 可以通过 CD44 受体激活小胶质细胞和巨噬细胞,有利于神经功能修复^[36]。

CS 二糖 Δ -di-6S 可以调节神经元和胶质细胞活动。在体

外, Δ di-6S 可以防止细胞内信号转导通路中蛋白激酶 C (PKC) 以及酪氨酸激酶 2 (PYK2) 引起的神经毒性和轴突萎缩, 促进神经轴突生长; 在体内, 全身或局部注射 Δ di-6S 可以保护小鼠神经元免受谷氨酸或 β -淀粉样蛋白的聚集中毒^[37-38]。

Canas 等^[39] 研究探讨了 CS 对氧化应激环境中的人 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞的神经保护作用机制。研究发现, 通常情况下蛋白激酶 B (Akt) 的磷酸化受到 PKC 抑制剂白屈菜红碱的抑制, CS 可以激活 PKC, 通过 PI3K/Akt 通路增强 Akt 的磷酸化, 诱导抗氧化酶 HO-1 的合成, 从而对氧化应激环境中的人 SH-SY5Y 神经母细胞瘤细胞起到保护作用(图 3^[39])。

4.2 治疗慢性神经炎症

神经炎可以引起神经细胞死亡, 从而导致诸如帕金森氏症 (PD) 和阿尔茨海默氏病 (AD) 等退化性中枢神经系统疾病。较流行的假说认为胞外刺激可以引起诸如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的分泌, 这些细胞因子能够影响神经细胞的正常生理活动, 例如 TNF- α 能够引起淀粉样蛋白 A β_{1-40} 和 A β_{1-41} 、谷氨酸、脂多糖的分泌, 这些都与阿尔茨海默病发病机制密切相关。CS 可以通过降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子的表达从而起到改善退化性中枢神经系统疾病症状的作用^[40]。CS 及其衍生物可能是一种很有前途的治疗急性和慢性退化性神经系统疾病的药物。

5 CS 在抗氧化方面的应用

CS-A 能与 Cu、Fe 等金属离子螯合, 减少氧化猝发, 抑制脂质过氧化反应, 从而起到抗氧化作用^[41]。CS 可提高小鼠体内抗氧化酶的活性, 减少丙二醛浓度, 抑制丙二醛蓄积, 预防超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶的钝化, 使肝炎和肝硬化明显减轻, 从而显示 CS 具有保护氧化应激、清除自由基的作用^[42]。

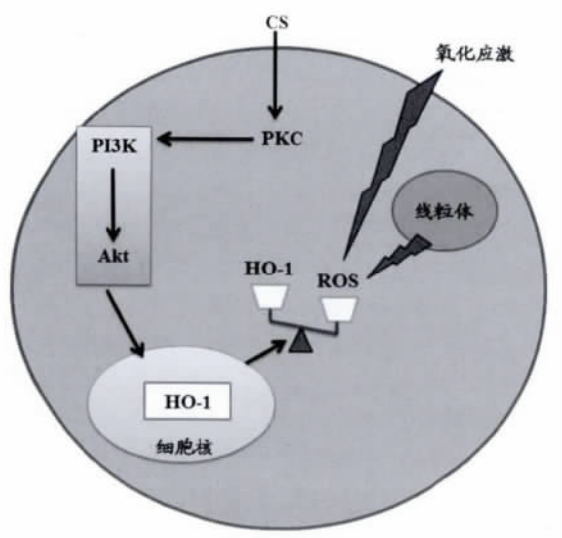


图 3 CS 的神经保护作用机制

通过雨蛙素诱导的急性胰腺炎模型以及四氯化碳诱导的急性肝损伤动物模型研究发现, CS-A 可改善胰脏以及肝脏细胞状况, 降低脂质过氧化反应, 抑制 NF- κ B 的易位和细胞间 IkappaB-alpha 蛋白的流失, 降低 TNF- α 、IL-6 和凋亡基因的表达及其相关蛋白水平, 限制内源性抗氧化剂的消耗, 减低组织中中性粒细胞的积累以及组织损伤^[43-44]。

6 CS 在抗肿瘤方面的应用

越来越多的研究证明脑瘤、前列腺癌、乳腺癌、恶性黑色素瘤、睾丸肿瘤、结肠癌、胰腺癌、喉癌、胃癌等恶性肿瘤中异常表达的蛋白聚糖尤其是 CS 蛋白聚糖在肿瘤的生长和浸润过程中发挥着重要作用。正常组织的 CS 二糖主要为 CS-A 二糖, 而恶性肿瘤组织中 CS-A 二糖含量下降、CS-C 以及无硫酸化的 CS 二糖含量大幅升高。外源 CS 的摄入可以调节 CS 蛋白聚糖的微观结构, 从而影响相关蛋白细胞因子 (CD-44、KGF-7、HB-EGF、MK、PTN、VEGF、PDGF、TGF- β 、HARP 等) 的活性, 起到治疗癌症的作用^[45]。此外, CS 还可以通过免疫调节^[16] 以及抑制新生血管增生^[46] 起到抗癌的作用。

研究发现, 鲨鱼 CS 及其衍生物可以抑制小鼠 S180 和肝癌实体肿瘤^[47], 诱导多发性骨髓瘤和乳腺癌细胞的凋亡, 减少或终止荷 MDA-MB-231 瘤裸鼠体内的肿瘤生长^[48]。临床研究发现, 鲨鱼 CS 对晚期非小细胞肺癌具有抗肿瘤作用, 鲨鱼 CS 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌能明显提高有效率, 提高患者生存率——CS 治疗组临床受益率 (71.4%) 显著高于对照组 (39.3%), 治疗组 3 年生存率明显高于对照组, 且治疗组和对照组毒副反应发生率无显著性差异^[49]。

7 其他

CS 还有其他多种药理活性, 如黏附调节^[50]、黏膜保护、抗粘连^[51]、促进细胞增生、抑制血管生成^[46]、治疗角膜损伤^[52] 及保护角膜^[53]、抗病毒^[54] 等。目前 CS 在临床上主要用于骨关节炎、心脑血管疾病及眼科疾病的预防和治疗。

综上所述, CS 具有抗炎、免疫调节、心脑血管保护、神经保护、抗氧化、细胞黏附调节、抗肿瘤等多种药理活性, 且长期服用毒副作用小, 是重要的生化药物, 在抗寄生虫和病毒感染、组织修复、抗肿瘤以及作为药物载体等领域具有潜在的应用开发前景。

REFERENCES

- [1] UEBELHART D, MALAISE M, MARCOLONGO R, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: A one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(4): 269-276.
- [2] CLEGG D O, REDA D J, HARRIS C L, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 795-808.
- [3] MARTIN M S, VAN SELL S, DANTER J. Glucosamine and chondroitin: An appropriate adjunct treatment of symptomatic osteoarthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2004, 16(10): 1000-1005.

- tis of the knee[J]. *Orthop Nurs*, 2012, 31(3):160-166.
- [4] REGINSTER J Y. In people with hand osteoarthritis , chondroitin sulphate therapy for 6 months improves pain and function compared with placebo[J]. *Evid Based Med*, 2012, 17(5):152-153.
- [5] DOMAGALA F , MARTIN G , BOGDANOWICZ P , et al. Inhibition of interleukin-1 β -induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF- κ B and AP-1: Potential mechanism for Diacerein effects in osteoarthritis[J]. *Biorheology*, 2006, 43(3):577-587.
- [6] DU SOUICH P , GARCIA A G , VERGES J , et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8):1451-1463.
- [7] HE Z X , JIN Y , ZHANG T M. Structure of chondroitin sulfate and its application in osteoarthritis therapy [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志) 2012, 47(5):387-391.
- [8] MCALINDON T E , LAVALLEY M P , GULIN J P , et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: A systematic quality assessment and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2000, 283(11):1469-1475.
- [9] GABAY C , MEDINGER-SADOWSKI C , GASCON D , et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: A randomized , double-blind , placebo-controlled clinical trial at a single center [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(11):3383-3391.
- [10] RUBIO-TERRES C. An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study[J]. *Reumatol Clin*, 2010, 6(4):187-195.
- [11] IAVAZZO C , ATHANASIOU S , PITSOUNI E , et al. Hyaluronic acid: An effective alternative treatment of interstitial cystitis , recurrent urinary tract infections , and hemorrhagic cystitis[J]. *Eur Urol*, 2007, 51(6):1534-1540.
- [12] DAMIANO R , CICIONE A. The role of sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulphate in the management of bladder disease [J]. *Ther Adv Urol*, 2011, 3(5):223-232.
- [13] CERVIGNI M , NATALE F , NASTA L , et al. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis [J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008, 19(7):943-947.
- [14] CERVIGNI M , NATALE F , NASTA L , et al. Intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulphate for bladder pain syndrome/interstitial cystitis: Long-term treatment results [J]. *Int Urogynecol J*, 2012, 23(9):1187-1192.
- [15] DAMIANO R , QUARTO G , BAVA I , et al. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: A placebo-controlled randomised trial [J]. *Eur Urol*, 2011, 59(4):645-651.
- [16] ZHANG G R , ZHANG C H , LIU A J , et al. Influence of cartilage polysaccharide on humoral immunity function of tumor-bearing mice [J]. *Mod Food Sci Tech* (现代食品科技) , 2009, 25(5):466-468.
- [17] SAKAI S , AKIYAMA H , SATO Y , et al. Chondroitin sulfate intake inhibits the IgE-mediated allergic response by down-regulating Th2 responses in mice [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(29):19872-19880.
- [18] AKIYAMA H , SAKAI S , LINHARDT R J , et al. Chondroitin sulphate structure affects its immunological activities on murine splenocytes sensitized with ovalbumin [J]. *Biochem J*, 2004, 382(Pt 1):269-278.
- [19] MOLLER I , PEREZ M , MONFORT J , et al. Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: A randomized , double-blind , placebo-controlled study [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(1):32-40.
- [20] VERGÉS J , MONTELL E , HERRERO M , et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis in patients with osteoarthritis treated with chondroitin sulfate: Report of 3 cases [J]. *Medicina Clínica*, 2004, 123(19):739-742.
- [21] VERGES J , MONTELL E , HERRERO M , et al. Clinical and histopathological improvement of psoriasis with oral chondroitin sulfate: A serendipitous finding [J]. *Dermatol Online J*, 2005, 11(1):31.
- [22] MAKSIMENKO A V , GOLUBYKH V L , TISCHENKO E G. Catalase and chondroitin sulfate derivatives against thrombotic effect induced by reactive oxygen species in a rat artery [J]. *Metab Eng*, 2003, 5(3):177-182.
- [23] MOURAO P A , BOISSON-VIDAL C , TAPON-BRETAUDIÈRE J , et al. Inactivation of thrombin by a fucosylated chondroitin sulfate from echinoderm [J]. *Thromb Res*, 2001, 102(2):167-176.
- [24] FONSECA R J , MOURAO P A. Fucosylated chondroitin sulfate as a new oral antithrombotic agent [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 96(6):822-929.
- [25] KAPLAN M , AVIRAM M. Macrophage plasma membrane chondroitin sulfate proteoglycan binds oxidized low-density lipoprotein [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 149(1):5-17.
- [26] YAO X Y. Study on lipid-decreasing effect of chondroitin sulfate polysaccharides from monopterus albus bone [J]. *China Med Rep* (中国医药导报) , 2011, 8(30):31-33.
- [27] HAN L K , SUMIYOSHI M , TAKEDA T , et al. Inhibitory effects of chondroitin sulfate prepared from salmon nasal cartilage on fat storage in mice fed a high-fat diet [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24(9):1131-1138.
- [28] KURITA H. Über den einfluss des chondroitin sulfates auf die experimentelle ath-erosklerose in kaninchen [J]. *Med J Shinshu Univ*, 1955, 1:23-27.
- [29] GUTIERREZ S H , KURI M R , DEL CASTILLO E R. Cardiac role of the transcription factor NF- κ B [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2008, 8(2):153-160.
- [30] TAT S K , PELLETIER J P , VERGÉS J , et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: A basic science study [J]. *Arthritis Research and Therapy*, 2007, 9(6):117.
- [31] OLSSON U , OSTERGREN-LUNDEN G , MOSES J. Glycosaminoglycan-lipoprotein interaction [J]. *Glycoconj J*, 2001, 18(10):789-797.
- [32] JOMPHE C , GABRIAC M , HALE T M , et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor- κ B in interleukin-1 β -stimulated chondrocytes [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008, 102(1):59-65.
- [33] HERRERO-BEAUMONT G , MARCOS M E , SANCHEZ-PERNAUTE O , et al. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 154(4):843-851.
- [34] SUGAHARA K , MIKAMI T. Chondroitin/dermatan sulfate in the central nervous system [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2007, 17(5):536-545.
- [35] RHODES K E , FAWCETT J W. Chondroitin sulphate proteoglycans: Preventing plasticity or protecting the CNS? [J]. *J Anat*, 2004, 204(1):33-48.
- [36] ROLLS A , SHECHTER R , LONDON A , et al. Two faces of chondroitin sulfate proteoglycan in spinal cord repair: A role in microglia/macrophage activation [J]. *PLoS Med*, 2008, 5(8):171.
- [37] ROLLS A , AVIDAN H , CAHALON L , et al. A disaccharide de-

- rived from chondroitin sulphate proteoglycan promotes central nervous system repair in rats and mice [J]. *Eur J Neurosci*, 2004 20(8):1973-1983.
- [38] ROLLS A, CAHALON L, BAKALASH S, *et al.* A sulfated disaccharide derived from chondroitin sulfate proteoglycan protects against inflammation-associated neurodegeneration[J]. *FASEB J*, 2006 20(3):547-549.
- [39] CANAS N, VALERO T, VILLARROYA M, *et al.* Chondroitin sulfate protects SH-SY5Y cells from oxidative stress by inducing heme oxygenase-1 via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007 323(3):946-953.
- [40] EGGA J, GARCIA A G, VERGES J, *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010 18(1):24-27.
- [41] MULLER A J, LETELIER M E, GALLEGUILLOS M A, *et al.* Comparison of the antioxidant effects of synovial fluid from equine metacarpophalangeal joints with those of hyaluronic acid and chondroitin sulfate[J]. *Am J Vet Res*, 2010 71(4):399-404.
- [42] LEE J Y, LEE S H, KIM H J, *et al.* The preventive inhibition of chondroitin sulfate against the CCl₄-induced oxidative stress of subcellular level[J]. *Arch Pharm Res*, 2004 27(3):340-345.
- [43] CAMPO G M, AVENOSO A, CAMPO S, *et al.* Chondroitin-4-sulphate reduced oxidative injury in caerulein-induced pancreatitis in mice: The involvement of NF- κ B translocation and apoptosis activation[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2008 233(6):741-752.
- [44] CAMPO G M, AVENOSO A, CAMPO S, *et al.* The antioxidant activity of chondroitin-4-sulphate, in carbon tetrachloride-induced acute hepatitis in mice, involves NF- κ B and caspase activation[J]. *Br J Pharmacol*, 2008 155(6):945-956.
- [45] ASIMAKOPOULOU A P, THEOCHARIS A D, TZANAKAKIS G N, *et al.* The biological role of chondroitin sulfate in cancer and chondroitin-based anticancer agents[J]. *In Vivo*, 2008 22(3):385-389.
- [46] MONFORT J, NACHER M, MONTELL E, *et al.* Chondroitin sulfate and hyaluronic acid (500-730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes[J]. *Drugs Under Exp Clin Res*, 2005 31(2):71-76.
- [47] PUMPHREY C Y, THEUS A M, LI S, *et al.* Neoglycans, carbo-diimide-modified glycosaminoglycans: A new class of anticancer agents that inhibit cancer cell proliferation and induce apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2002 62(13):3722-3728.
- [48] LIN H. Study on the Anti-Inflammatory and Anti-Tumor Effects of Shark Chondroitin Sulfate and Its Supersulfated Derivatives [D]. Jinan: Shandong University, 2006.
- [49] LIU K W, CHI Y, LV J. Therapeutic efficacy of shark chondroitin combined with chemotherapy in treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Clin Oncol Rehabil(中国肿瘤临床与康复)*, 2009 16(2):167-169.
- [50] BEESON J G, ANDREWS K T, BOYLE M, *et al.* Structural basis for binding of plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 to chondroitin sulfate and placental tissue and the influence of protein polymorphisms on binding specificity [J]. *J Biol Chem*, 2007 282(31):22426-22436.
- [51] BERGEFALL K, TRYBALA E, JOHANSSON M, *et al.* Chondroitin sulfate characterized by the E-disaccharide unit is a potent inhibitor of herpes simplex virus infectivity and provides the virus binding sites on gro2C cells[J]. *J Biol Chem*, 2005 280(37):32193-32199.
- [52] LAI J Y, LI Y T, CHO C H, *et al.* Nanoscale modification of porous gelatin scaffolds with chondroitin sulfate for corneal stromal tissue engineering[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012 7:1101-1114.
- [53] FAN W X, MA X H, GE D, *et al.* Cryoprotectants for the vitrification of corneal endothelial cells [J]. *Cryobiology*, 2009 58(1):28-36.
- [54] KOBAYASHI F, YAMADA S, TAGUWA S, *et al.* Specific interaction of the envelope glycoproteins E1 and E2 with liver heparan sulfate involved in the tissue tropism infection by hepatitis C virus[J]. *Glycoconj J*, 2012 29(4):211-220.

(收稿日期: 2013-05-09)