

黄芪多糖在肿瘤治疗中的作用机制研究进展

杨伟¹, 秦娟^{2*}

¹贵州中医药大学, 贵州 贵阳

²贵阳市妇幼保健院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2021年10月22日; 录用日期: 2021年11月11日; 发布日期: 2021年11月24日

摘要

多糖是单糖元通过糖苷键连接组成的长链态、聚合状碳水化合物分子, 广泛存在于动物体、植物体以及微生物体中。主要包括动物多糖、植物多糖和菌类多糖(主要是真菌多糖, 包括葡聚糖、甘露聚糖、杂多糖、糖蛋白、多糖肽)。最新研究表明, 多糖成分具有抗肿瘤、抗衰老、降血糖、促进蛋白质和核酸合成、抵抗放射破坏并增加白细胞含量、提高免疫力、增强骨髓的造血功能等多方面的作用, 因此, 本文就黄芪多糖对宫颈癌治疗的作用机制及研究进展作一综述, 以供临床参考。

关键词

黄芪多糖, 宫颈癌, 自噬, 凋亡

Research Progress on the Mechanism of Astragalus Polysaccharide in the Treatment of Cervical Cancer

Wei Yang¹, Juan Qin^{2*}

¹Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

²Guiyang Maternal and Child Health Hospital, Guiyang Guizhou

Received: Oct. 22nd, 2021; accepted: Nov. 11th, 2021; published: Nov. 24th, 2021

Abstract

Polysaccharide is a long-chain, polymeric carbohydrate molecule composed of monosaccharides linked by glycosidic bonds, which widely exists in animals, plants and microorganisms. It mainly includes animal polysaccharides, plant polysaccharides and fungal polysaccharides (mainly fungal

*通讯作者。

polysaccharides, including glucan, mannan, heteropolysaccharide, glycoprotein, polysaccharide peptide). Recent studies have shown that polysaccharides have anti-tumor, anti-aging, hypoglycemic, promoting protein and nucleic acid synthesis, resisting radiation damage and increasing white blood cell content, improving immunity and enhancing hematopoietic function of bone marrow. Therefore, this paper reviews the mechanism and research progress of astragalus polysaccharides in the treatment of cervical cancer for clinical reference.

Keywords

Astragalus Polysaccharide, Cervical Cancer, Autophagy, Apoptosis

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

黄芪, 属于补益类中药, 其味甘、性温, 功效以补气见长, 是豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge 的干燥根, 有补气升阳、益卫固表、收敛止汗、消肿排脓和托毒生肌的功效《中药学第 2 版》, 药用历史悠久, 有“补药之长”之称, 临床常用于治疗气虚乏力、食少便溏、中气下陷、久泻脱肛、便血崩漏、表虚自汗、气虚水肿、内热消渴、血虚萎黄、半身不遂、痹痛麻木、痈疽难溃、久溃不敛[1]等这类病症。

现代研究表明[2] [3]: 黄芪主要包含多糖类、黄酮类、皂苷类、氨基酸及微量元素、甾醇类等有效成分, 具有抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、抗炎、降血糖、调节免疫、保护心血管、保护肝脏、保护神经等方面的药理作用, 其中多糖类、黄酮类、皂苷类均对治疗妇科肿瘤有比较突出的作用, 临床常用于治疗宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌、肝癌等恶性肿瘤, 效果显著。

2. 抑制肿瘤细胞增殖和迁移侵袭

细胞的增殖受到内外各种机理和因素的调控。内部的调控机理如各种细胞周期素、细胞分化基因群、DNA、RNA 和蛋白质的合成、细胞内的物质传递系统、细胞内的信号传递系统、及能量传递系统等都在细胞增殖中起着重要的作用。肿瘤细胞的侵袭和迁移指恶性细胞从原发部位脱离、侵犯到临近正常组织并进而转移到远处部位, 在彼处形成继发瘤。黄芪多糖通过增加 Beclin 1、LC3B 和 P62 蛋白表达, 刺激线粒体发生自噬, 并通过线粒体途径抑制 Smmc-7721 细胞的增殖, 且抑制成剂量依赖性[4]; 罗利琼等[5]证实黄芪多糖可能通过提高细胞内钙离子浓度, 影响鼠 S-180 肉瘤细胞增殖, 诱导细胞凋亡; 李玉琴等[6]研究发现黄芪多糖能显著抑制宫颈癌 Hela 细胞增殖和迁移侵袭, 其机制可能与抑制 JAK-STAT 通路活化, 上调 Hela 细胞 SHP2、SOC3 蛋白表达相关, 且抑制作用呈剂量和时间依赖性。

3. 降低化疗药耐药性, 提高化疗敏感性

以铂类制剂为基础的化疗方案是目前世界上广泛使用的治疗恶性肿瘤的方案之一, 在肿瘤治疗过程中有较好的治疗效果, 但长期应用可引起肿瘤细胞对其产生耐药性, 而导致治疗效果不佳。黄芪多糖(APS)是从中药黄芪中提取的一种活性成分, 具有抗肿瘤作用, 且不良反应发生率低。近年很多学者致力于 APS 在对肿瘤耐药性方面的研究。

3.1. 自噬途径

“自噬”这个概念由比利时科学家 De Duve C 在电镜下观察到自噬体结构时第一次提出[7]。自噬是一种非凋亡性的细胞死亡,是一种通过溶酶体在细胞内部降解功能失调的细胞组分的过程,大致可分为:[8] [9]大自噬、小自噬和分子伴侣介导的自噬。在许多病理生理学进程中,如癌症、代谢及神经退行性紊乱、心血管疾病与肺病,均会出现自噬现象。

研究发现,自噬具有选择性[10],如内质网自噬[11]、线粒体自噬[10]等。内质网自噬是为降解内质网膜,控制内质网的体积,维持细胞稳态的过程[11]。而线粒体自噬是细胞为了清除受损线粒体,导致活性氧含量增多,引起的氧化应激反应[10]。自噬参与了多药耐药基因的形成及维持,对肿瘤耐药形成一种保护性机制,这种机制的激活降低了肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,从而导致肿瘤细胞耐药[10]。另有研究提到,环磷酰胺、紫杉醇、多柔比星[12] [13]等化疗药物诱导了自噬的发生,可见,肿瘤化疗与自噬之间存在着相互影响的通路关系。因此,抑制自噬可能会增加肿瘤细胞对化疗的敏感性[14]。

翟秋丽等[15]发现黄芪多糖可以通过上调自噬相关蛋白 Beclin1, LC3II, 下调自噬标记蛋白 P62, 增强卵巢癌 SKOV3 细胞自噬活性,从而增加卵巢癌 SKOV3 细胞对顺铂化疗的敏感性。同一学者还证实,黄芪多糖也可以通过上述机制,增强 HeLa 细胞自噬活性,从而增加 HeLa 细胞对顺铂化疗的敏感性[16]。

3.2. 线粒体凋亡途径

凋亡根据发生的途径分为:内源性线粒体途径、内源性内质网途径、外源性死亡受体途径。内部线粒体途径是指当细胞受到内部凋亡刺激因子(如癌基因的活化 DNA 损伤、细胞缺氧、细胞生长因子缺失等)作用时,可激活该途径,引起细胞凋亡。在该途径中, Bcl-2 家族蛋白是控制线粒体相关的凋亡因子释放的主要调节因子, Bcl-2 家族蛋白通过调节膜电位从而控制线粒体外膜通透性。

柳叶等[17]研究发现 APS 能逆转 A549/DDP 细胞耐药性,且无毒剂量($100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)的 APS 与 DDP 药物联用显著抑制了 DDP 药物对 A549/DDP 细胞的迁移,说 APS 能在一定程度上恢复耐药细胞 A549/DDP 对 DDP 的敏感性,其机制可能与其阻断 PI3K/AKT 信号通路和诱导线粒体损伤有关。

3.3. 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境是肿瘤自身在生长或突变中的一种环境,包括肿瘤细胞内部新陈代谢环境和外部的生长环境,肿瘤细胞可以通过改善这种环境来促进细胞的生长,机体也可以通过改变肿瘤细胞周围的环境来抑制或杀死肿瘤细胞。目前医学上治疗癌症的方法就是通过激活机体本身的免疫系统,来改变发生病变细胞生长环境中的相关因子或蛋白,从而达到杀死细胞治疗疾病的目的。

研究证明,中药单体成分可以调节肿瘤微环境[18]。大黄素可能通过降低 STAT6 磷酸化和 C/EBP β 表达来抑制肺中 TAMs 募集和 M2 极化,从而抑制 4T1 细胞、乳腺癌 EO771 细胞的肺转移[19];刘晓滨[20]发现黄芪多糖可逆转 EC109/DDP 顺铂耐药食管癌细胞对顺铂的耐药性,其机制可能与黄芪多糖显著降低 MRP 和 GST- π 基因表达有关。

4. 目前研究进展

肿瘤治疗原则应标本同治,即扶助正气和祛除湿热瘀毒并举,攻补兼施,实现机体阴阳平衡。《神农本草经》云:“黄芪味甘,性温,主治痈疽,久败疮排脓止痛,大风癰疾,五痔,鼠瘻,补虚,小儿百病。”李东垣及其师张元素在其本草著作《药类法象》和《珍珠囊》中提到黄芪“内托阴证疮疡必用之”,“排脓止痛,活血生血,内托阴疽,为疮家圣药”。

黄芪作为最常用的补益药之一,功效长于补气养血,益卫固表。周仲瑛教授认为,恶性肿瘤从发生、

进展到恶变的整个过程都存在正气亏虚[21]。《医宗必读·积聚》有言“积之成者，正气不足，而后邪气踞之”。正气之所以能防御外邪，并与邪气抗争，是因为正气充沛，正所谓“养正积自消”。加之黄芪味甘，而甘味中药甘的主要来源是糖类、苷类、氨基酸和蛋白质[22]，且甘味药含 Li 元素含量高。Li 本身具有促进骨髓造血，使人体周围白细胞增多的作用，故而黄芪可通过补气生血用于肿瘤晚期患者，从而增加患者血液中白细胞、红细胞的含量，增强骨髓造血，增加患者机体免疫力。

研究表明[23] [24]，内质网应激介导蛋白 GRP78 的表达趋势可能与宫颈癌细胞对顺铂的敏感性相关，GRP78 是内质网上的一个主要应激介导蛋白，不同亚型的宫颈癌细胞对化疗的敏感性不同，且不同亚型宫颈癌细胞对化疗的敏感性与自噬蛋白的表达相关；GRP78 蛋白在不同 HPV 亚型感染的宫颈癌组织中的表达也有所不同，宫颈癌组织恶性程度越高，该组织中 GRP78 蛋白表达也越高。翟秋丽的实验证明[16]：黄芪多糖可能通过调控细胞自噬提高宫颈癌细胞对顺铂的敏感性。但是，目前关于黄芪多糖是否能通过内质网应激增强化疗敏感性和降低化疗耐药性暂无相关报道，抗肿瘤机制未完全明确，在抗肿瘤领域有更广阔的空间和前景，值得更加深入地研究。

基金项目

国家自然科学基金地区基金项目(8186070216)。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 315-316.
- [2] 谢静, 龚易昕悦, 丁立生, 罗培, 青琳森. 黄芪及其活性成分对脓毒症临床和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2502-2510.
- [3] 姜辉, 顾胜龙, 张玉婷, 凡畅. 黄芪化学成分和药理作用研究进展[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 93-96.
- [4] 张慧蓉, 钱敏, 李萌. 黄芪多糖通过线粒体自噬抑制肝癌肿瘤细胞[J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 426-429.
- [5] 罗利琼, 黄培强, 孔庆志, 黄涛, 冯刚, 卢宏达. 中药多糖对 S-180 肉瘤细胞内钙离子浓度的影响[J]. 肿瘤, 2008(3): 236-237+250.
- [6] 李玉琴. 黄芪多糖通过 JAK-STAT 信号通路对宫颈癌细胞增殖迁移及侵袭的调控机制[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(7): 1633-1636.
- [7] Jacques, F., Hai-Rim, S., Freddie, B., et al. (2010) Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, **127**, 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
- [8] Klionsky, D.J., et al. (2016) Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy (3rd Edition). *Autophagy*, **12**, 1-222. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1100356>
- [9] 许红玲, 张萍. 自噬与肿瘤耐药关系的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(6): 934-938.
- [10] 黄丽娟, 王剑松, 王海峰. 自噬机制在肿瘤化疗中的研究进展[J]. 医学与哲学(B), 2017, 38(2): 70-72+90.
- [11] 王友, 朱苏红, 刘秀华. 内质网自噬的研究进展[J]. 生理科学进展, 2015, 46(6): 415-419.
- [12] Amaylia, O., Naoki, K., Ferdaus, H., et al. (2007) Differential Expression of Autophagy in Hodgkin Lymphoma Cells Treated with Various Anti-Cancer Drugs. *Acta Medica Indonesiana*, **39**, 153-156.
- [13] Li, D.-D., Wang, L.-L., Deng, R., et al. (2009) The Pivotal Role of c-Jun NH2-Terminal Kinase-Mediated Beclin 1 Expression during Anticancer Agents-Induced Autophagy in Cancer Cells. *Oncogene*, **28**, 886-898. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.441>
- [14] Li, S., et al. (2015) Autophagy Regulators as Potential Cancer Therapeutic Agents: A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **15**, 720-744. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150302105343>
- [15] 翟秋丽. 黄芪多糖对 SKOV3 细胞化疗增敏作用的自噬调控机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [16] 翟秋丽, 胡向丹, 肖静, 余冬青. 黄芪多糖可能通过调控细胞自噬提高宫颈癌 HeLa 细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(4): 805-812.
- [17] 柳叶, 陈龙云. 黄芪多糖对人肺癌顺铂耐药株 A549/DDP 细胞耐药性的影响及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版),

-
- 2020, 46(6): 1162-1168+1348.
- [18] 周雄, 杨明, 李翔, 张婧, 刘骏. 中药单体成分调节肿瘤微环境的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4398-4409.
- [19] Jia, X.M., *et al.* (2014) Emodin Suppresses Pulmonary Metastasis of Breast Cancer Accompanied with Decreased Macrophage Recruitment and M2 Polarization in the Lungs. *Breast Cancer Research and Treatment*, **148**, 291-302. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3164-7>
- [20] 刘晓滨, 祁丽, 张文轩. 黄芪多糖逆转 EC109/DDP 食管癌细胞顺铂耐药的可能机制[J]. 癌症进展, 2017, 15(1): 29-31.
- [21] 孙滴, 叶丽红. 周仲瑛教授治疗肝癌的临床经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(11): 860-862.
- [22] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 许浚, 韩彦琪, 张铁军, 刘昌孝. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药, 2016, 47(4): 533-539.
- [23] 张冉浠, 周莉, 陆安伟, 秦娟. GRP78 在不同亚型宫颈癌细胞株中表达情况及对顺铂敏感性影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(5): 389-394.
- [24] 刘卿, 汪俊涛, 秦娟, 郭兵. 内质网应激蛋白 GRP78 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(7): 763-766+771.