

中药多糖对肿瘤微环境作用的研究进展

燕永梅¹, 陈宏^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江省中医医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年10月16日; 录用日期: 2023年11月9日; 发布日期: 2023年11月17日

摘要

肿瘤是机体细胞异常增生而发生的一种疾病, 在遗传因素、慢性炎症以及自身免疫功能低下等因素的共同作用下, 使得肿瘤成为一类多发疾病。因具有治愈难度大、治疗周期长、治疗费用高以及易于复发转移等特点, 给人们的生活带来沉重负担。近年来, 随着肿瘤微环境这一研究的不断深入, 免疫调节跟肠道菌群成为肿瘤方向的研究热点。多糖是生物体内广泛存在的物质, 是维持生命活动正常运转的基本物质之一。多糖具有安全性高, 可多途径、多靶点作用于机体, 对机体几乎无副作用的优势, 获得广泛关注。过往研究发现, 中药多糖具有多种生物活性, 具有包括调节机体免疫、抗肿瘤、降血糖、调节肠道菌群、促进短链脂肪酸的产生以及减少免疫抑制剂不良反应等作用。肠道菌群存在于人体的消化道, 介导于人体的各种免疫活动, 帮助机体维持正常的生存状态。本文通过讨论几种肿瘤的发病机制, 总结了中药多糖对肿瘤的作用, 以期对肿瘤的临床治疗提供新思路。

关键词

中药多糖, 肿瘤, 肿瘤微环境, 研究进展

Progress in the Study of the Effects of Chinese Medicine Polysaccharides on Tumor Microenvironment

Yongmei Yan¹, Hong Chen^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Oncology Department of Heilongjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 16th, 2023; accepted: Nov. 9th, 2023; published: Nov. 17th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 燕永梅, 陈宏. 中药多糖对肿瘤微环境作用的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17915-17920.
DOI: 10.12677/acm.2023.13112514

Abstract

Tumor is a kind of disease that occurs due to the abnormal proliferation of cells in the body. Under the joint action of genetic factors, chronic inflammation and autoimmune function, tumor has become a kind of prevalent disease. Tumors bring a heavy burden to people's life because of the difficulty of cure, long treatment period, high treatment cost and easy recurrence and metastasis. In recent years, with the deepening of the research on tumor microenvironment, immune regulation and intestinal flora have become the research hotspots in the direction of tumor. Polysaccharide is a widely existed substance in living organisms, which is one of the basic substances to maintain the normal operation of life activities. Polysaccharides have the advantages of high safety, multi-pathway and multi-target effects on the organism, and almost no side effects on the organism, which has gained wide attention. Past studies have found that Chinese medicine polysaccharides have a variety of biological activities, including the regulation of body immunity, anti-tumor, hypoglycemia, regulation of intestinal flora, promotion of short-chain fatty acid production, and reduce the adverse effects of immunosuppressants. Intestinal flora exists in the human digestive tract, mediates various immune activities in the human body, and helps the body to maintain a normal state of existence. By discussing the pathogenesis of several tumors, this paper summarizes the effects of herbal polysaccharides on tumors and provides new ideas for the clinical treatment of tumors.

Keywords

Chinese Medicine Polysaccharide, Tumor, Tumor Microenvironment, Research Progress

Copyright © 2023 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

在未来几十年里, 肿瘤将是世界范围内造成各个国家和地区导致人类死亡的主要原因之一[1]。近十年来我国因恶性肿瘤导致的发病率和死亡率也是处于逐年上升的趋势, 成为一个不得不重视的公共卫生问题[2]。肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞通过自分泌和旁分泌的方式改变周围细胞环境形成的, 在肿瘤的发生、发展以及转移方面有着重要作用[3]。Tang 等[4]发现肠道内的微生物菌群可以通过酵解多糖促进短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)的产生, 进而增加抗炎因子的产生以调节肿瘤微环境, 促使机体发挥免疫调节的作用, 达到抑制肿瘤的增长的目的。多糖是一类由许多单糖和由糖苷键组成的糖链而成的一类大分子化合物, 其来源广泛, 包括植物多糖、动物多糖以及微生物多糖等种类, 被广泛应用于生物医药和疾病治疗方面, 具有广阔的发展前景[5]。过往研究表明, 肠道菌群具有参与机体免疫调节的作用, 而中药多糖可以通过调节肠道中有益菌和有害菌的结构比例以及增加有益菌的丰度, 促进短链脂肪酸的合成, 从而促进抗炎因子的分泌增加而产生抑制肿瘤增长的效果[6]。现从以下几个发病率较高的肿瘤出发, 根据疾病对中药多糖对肿瘤的作用及其发病机制进行归纳总结, 为临床肿瘤患者的治疗方案提供新思路。

2. 中药多糖与肝癌

肝癌(liver cancer)指的是发于肝脏上皮的恶性肿瘤, 是临床常见的消化道恶性肿瘤之一。肝癌在我国

常见恶性肿瘤中发病率位居第 4, 肿瘤致死率位居第 2 [7]。手术疗法是对肝癌最有效的治疗方法, 但因其症状的隐匿性, 发现时多已处于中晚期, 失去了手术的最佳时机[8]。常规的放化疗在消灭癌细胞的同时也会对肝肾造成损害和对机体免疫功能造成损害[9]。

汪鹏等[10]发现存在于肿瘤微环境中的巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)在肿瘤发展进程中发挥着重要作用, 与肿瘤的进展过程密切相关。TAM 按照功能划分, 可将其分为两类, M1 和 M2, M1 在肿瘤发展的初期可以识别并清除肿瘤细胞, 在早期实现对肿瘤的抑制, 但随着肿瘤的进一步生长, M2 就会发挥作用, 对肿瘤的生长、侵袭都会起到促进作用。张多强等[11]通过细胞体外实验发现不同浓度的枸杞多糖(LBP)在经过不同用药时间后的细胞生长变化, LBP 可在一定程度上抑制肝癌细胞的增殖和对其他组织的侵袭, 呈现低浓度对细胞的抑制作用不明显, 但中、高浓度对 HepG2 细胞有明显的抑制作用, 且与培养时间呈现正相关的关系。徐小娟等[12]通过对 H22 肝癌小鼠的实验发现, 山慈菇多糖可以提高白介素-2 (IL-2)的水平含量, 而 IL-2 作为免疫系统中的重要细胞因子, 具有参与 T 细胞和 B 细胞的分化, 以增强免疫功能的作用。因此提高 IL-2 水平就可提高机体的免疫功能, 从而达到抑制肿瘤的目的。P53 蛋白也会受到山慈菇多糖的影响, 在肿瘤细胞分化程度下降时, 表达增加。肝癌的发生与 p53 等相关蛋白的表达密切相关, 因 p53 被称为基因组的守护者, 是人体内重要的抑癌基因, 可促进异常细胞的死亡, 从而对癌症的发生发展起到抑制作用。因此山慈菇多糖对肝癌进展有一定的抑制作用, 其机制是通过调整相关蛋白的表达而实现。Bai 等[13]发现党参多糖(CPS)可通过影响 HepG2 细胞的 G2/M 期影响细胞形态、抑制迁移和诱导凋亡。其机制是通过上调 Bax/Bcl-2 比值、激活 caspase-3 诱导细胞凋亡, CPS 可促进淋巴细胞的增殖, 同时可调节包括 CD4⁺、CD8⁺、CD28⁺ T 的比例, 促进 IL-2、TNF- α 和 IFN- γ 的产生, 加速小鼠 p38MAKP、mRNA 和蛋白的表达, 以调节机体的免疫[14]。

3. 中药多糖与结直肠癌

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一, 随着生活方式和饮食结构的改变, 结直肠癌的发病率在我国呈快速上升的趋势, 成为危害人体健康的一大“杀手”[15]。Lee 等[16]在小鼠实验中发现黄芪多糖(APS)对免疫小鼠抗血管内皮生长因子抗体产生作用, APS 可以改善 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β 的基因和蛋白表达, 抑制或杀死肿瘤细胞, 实现对肿瘤的抑制作用。大量体内实验发现 APS 具有免疫调节的作用, 激活并增加巨噬细胞的数量以及促进 T 淋巴细胞的增殖, 发挥机体的免疫功能[17] [18]。肖娟[19]在结直肠癌细胞的实验中发现, 黄芪多糖可调节 cyclinB、cyclinE 以及 p21 的表达, 对细胞的生长、迁移和侵袭的过程发挥抑制作用, 从而减缓结直肠癌细胞在各个阶段进展速度。节阳华等[20]在结直肠小鼠炎症的模型实验中发现, 采用 ELISA 法检测给与白头翁多糖的组别小鼠的血清中的 IL-17、IL-23、TNF- α 等的水平要明显高于其他组别, 以及通过下调相关蛋白水平相关的 JAK/STAT3 信号通路的传导有密切关系。

4. 中药多糖与乳腺癌

乳腺癌是世界范围内女性最常见恶性肿瘤之一。随着现代医学的发展, 乳腺癌在检测和治疗方面取得了显著进步, 但它仍然是易危及生命安全的一种疾病, 在女性恶性肿瘤中占比可达四分之一[21]。在乳腺癌细胞的体外和体内实验中发现, 蒲公英多糖对于乳腺癌细胞有明显的抑制作用, 其机制是通过促进 P53 蛋白和 Bax 蛋白的表达以及抑制 Bcl-2 蛋白去减缓肿瘤细胞的增殖速度和诱导其凋亡, 最终实现抗乳腺癌的作用[22] [23]。陶冀[24]通过 Transwell 小室法发现红花多糖能通过降低 Bcl-2 家族中的 Bcl-2 和 BAX 的高表达水平, 当 BAX 蛋白高表达时, 就会形成足量的 BAX/BAX 的同源二聚体, Bcl-2 就会被抑制, 促使乳腺癌细胞凋亡。罗忠兵[25]发现红花多糖是通过上调包括 p53、mRNA 等蛋白的表达水平, 以及下调 Bcl-2 mRNA 的表达水平, 使人乳腺癌细胞 MCF-7 停留在细胞分裂的 G1 阶段, 同时阻碍细胞生长

所需的蛋白质的合成。越来越多的证据表明, 免疫抑制剂的使用较为广泛, 但存在不良反应较多和安全性有待提高等问题。Su 等[26]通过乳腺癌的一线化疗试剂紫杉醇和灵芝孢子多糖在小鼠体内联合使用发现, PTX 与 SGP 联合使用效果比单独使用 PTX 的效果要更明显, 联合使用后 Glut3、Ldha、Pdk 等 Warburg 效应相关蛋白的 mRNA 的表达显著改善。

5. 中药多糖与肺癌

Sha X [27]等通过研究蜜炙黄芪多糖(HP-APS)的诱导的 ICD 的体外和体内实验, 分别对 A549 细胞在体内的三种细胞的活力、凋亡速度和细胞周期进行检测, 并建立对应的小鼠模型, 去评估 HP-APS 对体内免疫活性的调节作用。结果发现, HP-APS 与免疫圆形细胞死亡相关分子表达密切相关, 因此对肿瘤细胞增殖具有明显的抑制作用, 同时可诱导肿瘤细胞走向凋亡以及防止细胞从 G1 期向 S 期转化。Sun 等[28]通过细胞实验探究了非小细胞肺癌细胞的实验发现, 刺五加多糖(ASPS)会明显下调 MMP-2、MMP-9 和 FN1 等蛋白的表达水平, 并通过 Wnt/ β -certenin 通路发挥其作用机制, 其效果表现与时间和浓度呈现出正相关的关系。Bamodu 等[29]认为黄芪多糖(APS)在体内可通过调节炎症反应来改善患者的癌症症状群, 并在一定程度上改善患者的生存质量。

6. 中药多糖与胃癌

帕丽达·阿不力孜等[30]通过建立 MFC 胃癌小鼠等对高良姜多糖的肿瘤抑制效果进行了验证, 发现高良姜多糖可通过调节机体 TH1/TH2 细胞的水平去有效减缓小鼠胃癌的增长, 造模 14 天后分别对不同组别的小鼠进行了抑瘤率、IL-6、IFN- γ 以及 VEGF 等进行监测, 发现不同组别间的肿瘤抑制效果存在统计学差异, 具有统计学意义。张兴强等[31]在五味子多糖实验中发现 FSCP 对人胃癌细胞 HGC27 发挥作用, 是通过激活 DUSP4/ERK 信号通路以抑制 PCNA 和 Bcl-2 蛋白的表达而发挥其作用。聂志勇等[32]在建立的胃癌裸鼠实中发现, 给予山茱萸多糖灌喂的裸鼠, 体内 ELF3-AS1 的水平明显下调, ELF3-AS1 表达水平降低, 肿瘤体积减小。

7. 总结与展望

在各种因素的共同作用下, 罹患恶性肿瘤的人群呈现出逐年上升的趋势, 目前常规的治疗方法虽然可以帮助患者延长其生命周期, 但在肿瘤后期容易出现复发转移的问题, 患者的生活质量不能被保证。过往的研究表明, 中药多糖作为一种具有高活性且几乎无副作用的大分子化合物, 在帮助调节肠道菌群的菌群结构, 包括增加有益菌、减少有害菌, 以及增加有益菌的丰度等方面都有较好的表现。中药多糖作为一种天然药物, 具有巨大的潜力, 尽管已经有不少研究可以支持中药多糖在抗肿瘤领域的应用, 但还是需要进一步的深入研究区确定其确切的作用机制。

参考文献

- [1] Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J. and Forman, D. (2012) Global Cancer Transitions According to the Human Development Index (2008-2030): A Population-Based Study. *The Lancet Oncology*, **13**, 790-801. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70211-5)
- [2] 曹然, 汪国玉, 陈美玲, 等. 2018-2022 年中国科学院合肥肿瘤医院新型抗肿瘤药应用分析[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(9): 2342-2350.
- [3] 章腾, 宋梦瑶, 钱程, 等. 肿瘤微环境中周细胞参与肿瘤转移的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2023(10): 1819-1823. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1086.R.20230926.1428.012.html>
- [4] Tang, C., Ding, R., Sun, J., Liu, J., Kan, J. and Jin, C. (2019) The Impacts of Natural Polysaccharides on Intestinal Microbiota and Immune Responses—A Review. *Food & Function*, **10**, 2290-2312. <https://doi.org/10.1039/C8FO01946K>
- [5] 莫潜渊, 肖德琴, 朱勇文, 等. 肠道微生物降解植物多糖的机制研究进展[J]. *中国畜牧兽医*, 2023, 50(10):

- 4058-4069. <https://doi.org/10.16431/j.cnki.1671-7236.2023.10.019>
- [6] Vinolo, M.A., Rodrigues, H.G., Hatanaka, E., Sato, F.T., Sampaio, S.C. and Curi, R. (2011) Suppressive Effect of Short-Chain Fatty Acids on Production of Proinflammatory Mediators by Neutrophils. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **22**, 849-855. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.07.009>
- [7] Rungay, H., Arnold, M., Ferlay, J., Lesi, O., Cabaasag, C.J., Vignat, J., Laversanne, M., McGlynn, K.A. and Soerjomataram, I. (2022) Global Burden of Primary Liver Cancer in 2020 and Predictions to 2040. *Journal of Hepatology*, **77**, 1598-1606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>
- [8] 包镇洁. 隐匿性乙肝及相关肝癌的研究进展[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [9] 邝玉慧, 徐方飏, 赵哲, 等. 复方斑蝥胶囊联合不同放化疗方案治疗原发性肝癌有效性与安全性的 Meta 分析及试验序贯分析[J]. 中国药房, 2021, 32(8): 996-1003.
- [10] 汪鹏, 仇建南, 王忠夏, 等. 肝癌微环境中肿瘤相关巨噬细胞的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1212-1218.
- [11] 张多强, 辛国军, 丁洋, 等. 枸杞多糖对 HepG2 肝癌细胞自噬与细胞凋亡的影响[J]. 中成药, 2017, 39(12): 2600-2602.
- [12] 徐小娟, 周志涵, 毛宇, 等. 山慈菇多糖对 H22 肝癌小鼠 IL-2 及 p53 蛋白表达的影响[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(18): 6-10.
- [13] Bai, R., Li, W., Li, Y., Ma, M., Wang, Y., Zhang, J. and Hu, F. (2018) Cytotoxicity of Two Water-Soluble Polysaccharides from *Codonopsis pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen against Human Hepatocellular Carcinoma HepG2 Cells and Its Mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 1544-1550. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.123>
- [14] Zhang, P., Hu, L., Bai, R., Zheng, X., Ma, Y., Gao, X., Sun, B. and Hu, F. (2017) Structural Characterization of a Pectic Polysaccharide from *Codonopsis pilosula* and Its Immunomodulatory Activities *in Vivo* and *in Vitro*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **104**, 1359-1369. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.023>
- [15] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [16] Lee, Y.C., Huang, H.T., Chang, C.D., Chen, C.T., Lin, T.Y., Yang, T.W., Chang, F.L., Lu, M.K., Chiou, C.T., Chen, W.C., Pan, S.L. and Tsai, K.C. (2020) Isolation of Anti-VEGF Monoclonal Antibodies with Neutralizing Effects from an Astragalus-Induced Immune Antibody Library. *International Immunopharmacology*, **88**, Article ID: 107007. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107007>
- [17] Wang, J., Ito, H. and Shimura, K. (1989) Enhancing Effect of Antitumor Polysaccharide from Astragalus or Radix Hedysarum on C3 Cleavage Production of Macrophages in Mice. *The Japanese Journal of Pharmacology*, **51**, 432-434. [https://doi.org/10.1016/s0021-5198\(19\)40106-6](https://doi.org/10.1016/s0021-5198(19)40106-6)
- [18] Li, S.P., Zhao, X.J. and Wang, J.Y. (2009) Synergy of Astragalus Polysaccharides and Probiotics (*Lactobacillus* and *Bacillus cereus*) on Immunity and Intestinal Microbiota in Chicks. *Poultry Science*, **88**, 519-525. <https://doi.org/10.3382/ps.2008-00365>
- [19] 肖娟. 黄芪多糖对结直肠癌 LOVO 细胞生长的影响[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2022. <https://doi.org/10.27434/d.cnki.gxxyc.2021.000176>
- [20] 节阳华, 杨晓蓓, 陈卫东. 白头翁汤对结直肠癌小鼠炎性微环境的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(12): 2406-2412. <https://doi.org/10.13359/j.cnki.gzxbtem.2020.12.024>
- [21] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [22] 牛虎. 蒲公英多糖对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.
- [23] 田苗苗, 刘扬, 修海楠, 等. 蒲公英提取物对 SK-BR-3、T47D 乳腺癌细胞增殖的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(10): 1343-1347. <https://doi.org/10.13463/j.cnki.jlzyy.2020.10.025>
- [24] 陶冀. 红花多糖抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及对其转移能力的影响[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [25] 罗忠兵. 红花多糖对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖和凋亡的调节作用[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [26] Su, J., Li, D., Chen, Q., Li, M., Su, L., Luo, T., Liang, D., Lai, G., Shuai, O., Jiao, C., Wu, Q., Xie, Y. and Zhou, X. (2018) Anti-Breast Cancer Enhancement of a Polysaccharide from Spore of *Ganoderma lucidum* with Paclitaxel: Suppression on Tumor Metabolism with Gut Microbiota Reshaping. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article No. 3099. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03099>

- [27] Sha, X., Xu, X., Liao, S., Chen, H. and Rui, W. (2022) Evidence of Immunogenic Cancer Cell Death Induced by Honey-Processed Astragalus Polysaccharides *in Vitro* and *in Vivo*. *Experimental Cell Research*, **410**, Article ID: 112948. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112948>
- [28] Sun, D., Chen, J., Hu, H., Lin, S., Jin, L., Luo, L., Yan, X. and Zhang, C. (2019) Acanthopanax Senticosus Polysaccharide Suppressing Proliferation and Metastasis of the Human Non-Small Cell Lung Cancer NCI-H520 Cells Is Associated with Wnt/ β -Catenin Signaling. *Neoplasma*, **66**, 555-563. https://doi.org/10.4149/neo_2018_180913N689
- [29] Bamodu, O.A., Kuo, K.T., Wang, C.H., Huang, W.C., Wu, A.T.H., Tsai, J.T., Lee, K.Y., Yeh, C.T. and Wang, L.S. (2019) *Astragalus polysaccharides* (PG2) Enhances the M1 Polarization of Macrophages, Functional Maturation of Dendritic Cells, and T Cell-Mediated Anticancer Immune Responses in Patients with Lung Cancer. *Nutrients*, **11**, Article No. 2264. <https://doi.org/10.3390/nu11102264>
- [30] 帕丽达·阿不力孜, 热娜古丽·海里吾, 丛媛媛, 等. 高良姜多糖对荷瘤小鼠MFC胃癌移植瘤的抑制作用[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(5): 614-618.
- [31] 蒋师, 张兴强. 五味子多糖通过抑制 DUSP4/ERK 信号通路对人胃癌 HGC27 细胞凋亡的影响[J]. 西部中医药, 2020, 33(1): 41-44.
- [32] 聂志勇, 李守森, 王卫杰, 等. 山茱萸多糖对胃癌细胞增殖和凋亡的机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 222-227.