

引用:苏文文,许晓义,宋高臣. 中药多糖有效组分抗肝癌作用机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(10):213-217.

中药多糖有效组分抗肝癌作用机制的研究进展

苏文文,许晓义,宋高臣

(牡丹江医学院,黑龙江 牡丹江,157011)

[关键词] 中药多糖;有效组分;抗肝癌;作用机制;综述;学术性

[中图分类号] R273.53⁺.7 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.10.065

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是最常见的原发性肝癌,是全球范围内排名第三的与癌症相关的死亡病因^[1]。据美国癌症协会 2020 年统计数据显示,肝癌患者 5 年生存率为 18%,与以往相比,其病死率的增长速度在男女患者中均有下降趋势。目前肝癌患者在临床治疗中仍以手术切除、肝移植、化疗等治疗手段为主,但常规化疗药物对人体有毒副作用,且预后差。

中药多糖是从天然中药中提取的有效成分,诸多研究表明中药多糖对肿瘤具有抑制增殖和转移、诱导凋亡等抗肿瘤活性,如香菇多糖^[2]、灵芝多糖^[3]、枸杞多糖^[4]、黄芪多糖^[5]、槐耳多糖^[6]等。此外,中药多糖与化疗药物联用对肿瘤有增效减毒、提高患者自身免疫力的独特优势。近几年许多学者从不同种类中药中分离出粗多糖,经过多次沉淀、洗涤、干燥等方法对其进行纯化,并获得不同种类的活性多糖组分,进而分析该有效组分的单糖种类、结构表征与生物学活性。本文就中药多糖有效组分抗肝癌的分子生物学机制制作如下归纳总结,以期对中药多糖在肝癌治疗药物的进一步开发提供科学依据。

1 中药多糖

多糖是由 10 个或 10 个以上的单糖通过糖苷键结合组成的高分子碳水化合物,是构成机体生命活动和维持生物功能的四大基本物质之一,广泛存在于动物、植物与微生物的细胞壁中,如中药、藻类、真菌类、细菌等。其中,单糖种类包括阿拉伯糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖、葡萄糖等,同一单糖构成的同多糖如日常饮食中的淀粉进入肠道后会分解为葡萄糖,并影响人体的血糖水平。而不同种类的单糖组成的杂多糖如中药粗多糖则以大分子形式由小肠吸收进入人体,表现出抗肿瘤生物学活性。因不同种类单糖以不同摩尔比例组合,使多糖组分种类多样且结构复杂,从中药中

分离纯化的多糖种类以酸性多糖和中性多糖为主,然而由于多糖的化学结构决定其抗肿瘤活性的能力,不同种类的中药多糖组分抗肿瘤作用也不同。

2 中药多糖有效组分抗肝癌的作用机制

2.1 抑制肝癌细胞增殖 细胞周期 DNA 合成前期(G₁期)、DNA 合成前期(S期)、DNA 合成后期(G₂期)的有序运行是在周期蛋白(Cyclin)与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)结合成 Cyclin-CDK 激酶复合物统一调控下进行的^[7],大量研究证实中药多糖通过作用于肝癌细胞将其阻滞 G₀/G₁期、G₂/M、S 期等细胞周期来干扰细胞内 DNA 与蛋白质的合成。研究表明,生姜多糖组分(GP)除诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡外,还可阻断 G₀-G₁期肝癌细胞,表现为 p21 和 p53 蛋白表达上调^[8]。P53 和 P21 基因是肝癌细胞凋亡过程中的关键分子,这是因为 P53 基因扮演着监控染色体 DNA 完整性的角色,在正常肝细胞内野生型的 P53 基因抑制肿瘤细胞增殖,当 DNA 受损时引起 P53 基因突变,可作为特殊的转录因子与 DNA 相应部位结合而活化 P21 基因的转录使细胞周期阻滞于 G₁期。此外,枸杞多糖有效组分包括 LBP-a8、LBP-a3、LBP-a1 和 LBP-a4,均能抑制肝癌 SMMC-7721 细胞增殖,但 LBP-p8 促进其生长,LBP-a4 使其细胞周期阻滞于 G₀/G₁期^[9]。G₁期的限制点(R点)是决定细胞生长最重要的一个调控点,CyclinD-CDK4/6 激酶复合物形成使细胞由 G₁期通过 R 点推动细胞周期进行,细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)基因沉默可抑制细胞增殖并抑制细胞凋亡^[10],然而中药多糖是否影响 Cyclin D 表达尚不清楚。有研究发现,去蛋白芦笋多糖组分(ASP)使肝癌细胞 G₂/M 期细胞周期阻滞进而介导细胞凋亡^[11]。细胞在 G₂期进入 M 期取决于 Cyclin B1-CDK1 激酶复合物的活性,说明中药多糖可以抑制 G₂早期与 Cyclin B1 结合的 CDK 被磷

基金项目:黑龙江省中医药科研计划项目(ZHY18-168、ZQG-056);黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(2018-KYYWFMY-0010);黑龙江省牡丹江市科学技术计划项目(Z2015s0028);博士后研究人员落户黑龙江科研启动资助基金项目(LBH-Q15141)

第一作者:苏文文,女,2019 级硕士研究生,研究方向:中医药抗肿瘤的分子生物学机制

通讯作者:宋高臣,男,教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药抗肿瘤的分子生物学机制,E-mail:songgaochen32@sina.com

酸化增加 G2/M 期细胞数目来阻滞细胞周期。桑黄多糖组分(P1)^[12]、灰树花中提取的多糖组分(GFD-1)^[13]及其酸性多糖组分(GFAP)^[14]可抑制 HepG2 细胞增殖,使 HepG2 肝癌细胞凋亡并将细胞周期阻滞在 S 期。

诸多研究表明多种中药多糖明显诱导肝癌细胞凋亡,是通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 B(PI3K/AKT)等凋亡相关信号通路与激活肝细胞内线粒体凋亡途径,上调促凋亡基因 Bax 与细胞凋亡蛋白 Caspase3、8、9 表达水平,且下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平实现的。Bax 和 Bcl-2 家族蛋白共同调节肿瘤细胞发生凋亡。首先,在 MAPK 通路中,细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、P38MAPK 三种途径仍是中药多糖的研究热点。研究发现槐耳多糖组分(HP)可激活 JNK、ERK、P38 3 条 MAPK 途径, Bax 和 p53 的蛋白表达增加且 Bcl-2、蛋白表达减少诱导肝癌 HepG2 和 Huh7 细胞周期阻滞和凋亡,但 p38 MAPK 途径作用明显高于 JNK 和 ERK^[15]。这与 P38 MAPK 途径参与调控细胞凋亡,诱导肿瘤细胞从静止状态过渡到细胞分裂周期有关。此外,PI3K/AKT 通路也是诱导肝癌细胞凋亡的重要途径之一,AKT 可以直接激活 PI3K 促进肿瘤细胞的增殖与凋亡。研究发现灵芝多糖组分(GLP)在辐射条件下介导 Akt 信号途径能显著促进肝癌细胞株 HepG2 细胞的凋亡^[16]。甘草多糖组分(GPS)、乌头多糖组分(CACP)下调肝癌细胞磷酸化的 PI3K 与 AKT 的表达,上调 P53 的表达,从而阻断 PI3K/AKT 信号通路诱导人肝癌细胞凋亡及抑制其增殖^[17-18]。我们发现 P53 基因在 MAPK 与 PI3K/AKT 通路中均表达上调,这是由于当 DNA 损伤无法修复时,P53 可以诱导细胞凋亡。其次,肝癌细胞的凋亡与肝细胞内线粒体凋亡途径被激活有关,内源性的线粒体凋亡途径是目前研究凋亡的热点之一。当细胞受到应激刺激时,释放细胞色素 c 引起 caspases 活化使细胞死亡,抗凋亡蛋白 bcl-2 通过抑制 Bak 和 Bax 来保护线粒体凋亡途径^[19]。在线粒体介导的信号通路中,穿心莲多糖组分(APWP)通过降低细胞线粒体膜电位(MMP)表达、增加细胞凋亡前 Bax 蛋白和抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达、激活 caspase-9 和 caspase-3,进而促进诱导的肝癌细胞株 HepG2 凋亡^[20]。白灵菇中分离纯化的多糖(PNA-2)激活了线粒体介导的内源性凋亡途径引起 DNA 损伤、bcl-2 失调并释放细胞色素 c,诱导肝癌细胞凋亡^[21]。GFAP 通过线粒体凋亡触发半胱氨酸蛋白酶依赖型通路诱导肝癌细胞染色质聚集、核碎裂等细胞凋亡形态特征^[14]。

2.2 抑制肝癌细胞的迁移、侵袭和转移 肝癌患者预后不良和高病死率的主要原因是极易发生侵袭和转移。由于肿瘤生长过快、血流异常、O₂ 扩散不足使肿瘤组织处于缺氧状态。在肿瘤缺氧的微环境中,缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)能诱导上皮间质转化,而上皮间质转化(EMT)是肿瘤转移的一个关键过程,表现为肿瘤细胞失去上皮特性而获得间质的特

征,表现为上皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、液泡膜蛋白 1(VMP1)、紧密连接蛋白-1(ZO-1)表达减少、间质标志物 N-钙黏蛋白(N-cadherin)、 β -连环素(β -catenin)、波形蛋白(Vimentin)表达增多,肿瘤组织缺氧也是肝癌常见的现象。研究发现,分离纯化罗勒多糖(BPS)通过 HIF1- α /EMT 信号途径抑制缺氧介导的肝癌发生上皮间质转化,引起细胞骨架重塑来逆转 EMT,抑制恶性肿瘤的侵袭性和进展^[22-23]。另外,芦笋多糖(ASP)^[24]、槐耳多糖^[25]均能通过靶向 HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制肝癌细胞的侵袭与转移。在常氧条件下 HIF-1 α 的 α 亚基经 HIF 羟化酶作用后发生羟基化、泛素化降解,使细胞内 HIF-1 α 处于低水平,而在肿瘤缺氧诱导下,HIF 羟化酶不能发挥作用使 α 亚基无法降解,胞内 HIF-1 α 表达上调。相反,中药多糖使肝癌细胞内 HIF-1 α 表达下调,逆转上皮间质转化抑制肝癌的转移和发展。与蛭螬总多糖相比,蛭螬多糖组分(HDPS-2 II)在抑制肝癌细胞迁移、调节免疫系统、抑制微血管生成方面的抗肿瘤作用更显著^[26]。此外,槐耳多糖通过下调 HIF-1 α /VEGF 和 AU 碱基富集区 RNA 结合蛋白 1(AUF-1)信号通路抑制肝癌 SMMC-7721 细胞增殖、黏附、迁移、运动和肝癌在体内的肺转移^[27-28]。另外,Notch1 基因的表达与肝癌细胞的生存和转移有关。黄芪多糖(APS)通过降低 Notch1 基因水平表达而抑制 Bcl-2 蛋白表达,增强 Bax 和 E-cadherin 蛋白表达,基质金属蛋白酶 9(MMP-9)和环氧化酶-2(COX-2)水平显著降低,促进人肝癌细胞发生凋亡^[29]。

血管是肿瘤营养物质和生长的关键供应者,血管结构的异常导致肿瘤微环境缺氧促进癌细胞的侵袭和转移。在肿瘤血管生成过程中,肿瘤细胞分泌大量的 VEGF、EGFR 等促血管生成因子相关受体,其中 VEGF 信号转导通路是抗肿瘤血管生成的关键途径。研究发现中药多糖抗肿瘤作用与抗肿瘤血管生成有关,为中医药在恶性肿瘤治疗中的应用提供了新突破。黄芪多糖(APS)与姜黄素联合应用改善肿瘤血管形态结构,显著降低 CD31 的表达,增加 NG2 的表达,诱导肿瘤血管正常化抑制肝癌生长^[30]。芦笋多糖(ASP)、槐耳多糖下调 VEGF 的表达抑制肝癌肿瘤血管形成^[24-25]。研究发现半乳糖凝集素 1(Galectin-1)过表达通过 PI3K/AKT 级联激活诱导 HCC 细胞 EMT^[31]。而蒲公英多糖组分(DP)通过 PI3K/AKT 信号调控 VEGF/HIF-1 α 的表达抑制肝癌体内血管生成^[32]。由此推测,蒲公英多糖 DP 是否可以作为 Galectin-1 的抑制剂阻断 PI3K/AKT 信号途径,下调促血管生成因子的表达而抑制肝癌血管生成,仍有待于验证。

2.3 增效减毒 许多化疗药物的抗肿瘤活性会对正常细胞和器官造成毒性损伤,长期使用化疗药物有免疫抑制、骨髓抑制、白细胞减少等毒副作用。中药多糖与化疗药物联合应用治疗肿瘤具有增效减毒的功效,明显增强环磷酰胺诱导的免疫抑制状态。香菇多糖组分(JLNT)联合奥沙利铂治

疗肝细胞癌,通过线粒体途径对 HepG2 细胞和 H22 荷瘤小鼠产生明显的协同抗肿瘤作用,并抑制核转录因子(NF- κ B)、信号转导及转录激活因子(STAT3)信号传导^[33]。紫胶多糖(LEP-2a)与环磷酰胺(CTX)联合治疗 H22 荷瘤小鼠,caspase 依赖性死亡途径和线粒体凋亡途径在 Fas/FasL 介导下诱导肝癌细胞凋亡^[34]。

2.4 免疫调节 研究发现中药多糖可以抑制活化的 CD4⁺T 细胞凋亡,提高 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞的细胞毒性。非受体酪氨酸激酶 3(JAK3)和转录激活因子 STAT 通路在白细胞介素 2 诱导的 CD4⁺T 细胞增殖中起关键作用^[35]。JAK3 仅与 IL2 受体亚基(IL2RG)相关,两者结合后激活膜受体招募 JAKs,STAT5 在特定的激活酪氨酸残基处被 JAK3 磷酸化,转录因子 STAT5 转移到细胞核调节基因表达^[36]。研究发现,丹参多糖 PSSC 激活 CD4⁺T 细胞的 JAK3/STAT5 抗凋亡途径,减少细胞内 cAMP 浓度,增加 JAK3 蛋白表达,促进抗凋亡基因的 STAT5 磷酸化和 STAT5 依赖性表达,提高自然杀伤细胞和 CD8⁺T 细胞的细胞毒活性,发挥抗肿瘤免疫刺激活性^[37]。此外,中药多糖可以提高体内 T、B 细胞增殖能力和 NK 细胞杀伤活性。淋巴细胞增殖是细胞和体液免疫反应激活级联反应中的关键步骤。山竹多糖 KGP_s 增强 CD4⁺T 细胞的免疫调节能力、CD8⁺T 细胞与 NK 细胞的细胞毒作用,促进 T、B 细胞的增殖能力与 NK 细胞的杀伤活性,抑制 H22 实体瘤产生^[38]。绞股蓝中性多糖组分 CGPP 通过提高荷瘤小鼠自然杀伤细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞活性促进 IL-2、TNF- α 、IFN- γ 的分泌来延长其生存期^[39]。其次,增强淋巴细胞增殖、促进细胞因子分泌。细胞因子与细胞表面特定受体结合调节细胞和体液反应,参与急性期反应和抗肿瘤免疫防御。IL-2 是参与细胞免疫调节的重要细胞因子之一,能增强 T 细胞的杀伤活性并诱导其分泌 INF- γ ,刺激 NK 细胞的分化和活化,促进 B 淋巴细胞的增殖和分化。IFN- γ 和 IL-2 是免疫刺激因子,而 IL-10 是免疫抑制因子。IFN- γ 和 IL-2 降低,但血清 IL-10 水平升高,表明肿瘤患者的细胞免疫功能受损。槐耳多糖通过增强 H22 荷瘤小鼠的宿主免疫系统功能抑制肝癌生长和转移,与增强淋巴细胞的增殖、IFN- γ 和 IL-2 的分泌、减少 IL-10 水平和 CD8⁺T 细胞比例,上调 CD4⁺T 细胞和 NK 细胞的比例有关^[40]。人参多糖(PSPJ)上调宿主胸腺/脾脏指数及 ConA/LPS 诱导脾细胞增殖,减轻肿瘤移植导致 CD4⁺T 细胞大量凋亡,CD4⁺T 细胞分泌的细胞因子谱失调现象,减少肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)中免疫抑制因子如 TGF- β 、IL-10 和 PEG2 的产生发挥抗肿瘤免疫刺激活性^[41]。黄芪多糖(APSs)显著提高肿瘤小鼠脾脏、胸腺指数和血清中 IL-2、IL-6、TNF 的浓度,上调 Bax 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,实现 APSs 对荷 H22 肝癌小鼠抗肿瘤免疫调节作用^[42]。灵芝多糖提取物(GLPS)通过诱导 microRNA-125b 下调调节性 T 细胞(Treg)聚集和功能抑制肝癌生长,与 GLPS 相关的 Tregs 积累和失活减少是

通过增加 miR-125b 的表达,抑制 Notch1 和 FoxP3 的表达,增加 IL-2 的分泌,从而消除 Treg 对 T_H1 的增殖抑制^[43]。最后,中药多糖通过识别树突状细胞(DCs)表面的 TLR4 激活 DCs,与 TLR4 联合作用后两者的结合后信号转导到 TLR 区域,TLR 信号传导途径中 NF- κ B 信号与 MAPK 信号被激活促进免疫应答,使各种免疫炎症因子如白细胞介素家族、肿瘤坏死因子、干扰素、iNOS 等分泌增加,如麦麸多糖、刺参多糖、黄芪多糖、红花多糖、槐耳多糖可以通过多途径、多靶点发挥免疫调节作用^[44-50]。

3 小 结

目前,开发新的肝癌治疗的天然药物成为国内外医学界的研究热点,药用植物的天然产物具有多种生物活性并且在研究化疗药物方面蕴含巨大潜力,从天然药用植物中开发新的治疗药物对于抗肝癌治疗是安全有效的。大量研究表明,P53 基因及 MAPK、PI3K/AKT、HIF-1 α /VEGF 信号通路等在中药多糖及其有效组分抑制肝癌细胞增殖、阻滞细胞周期并诱导凋亡、抑制癌细胞侵袭和转移中至关重要。此外,中药多糖作为天然的免疫优良调节剂,在肿瘤防治方面与化疗药物联合应用,其临床疗效确切,调节机体免疫系统功能进而提高患者的生活质量与生存期,其中多种中药多糖通过调控 Toll 样受体途径、JAK3/STAT5 信号通路,促进各种细胞因子及抗体的分泌发挥免疫调节作用。学者们对中药多糖的研究由最初的多糖结构表征深入分析单糖组成,并对其进行生物活性探讨,因多糖大分子物质结构的复杂性,同一中药通过不同分离纯化技术得到的多糖组分不同,其生物学活性也不同。本文就中药多糖有效组分抗肝癌的分子生物学机制作一归纳总结,为从深层次解决中药多糖抗肝癌的成药性提供依据,为创新药物设计奠定基础。

参考文献

- [1] OZAKYOL A. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC epidemiology) [J]. J Gastrointest Cancer, 2017, 48(3): 238-240.
- [2] WANG Y, HAN X, LI YD, et al. Effects of tumor-specific antigen induced by lentinan on murine H22 hepatocellular carcinoma immunoprophylaxis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(23): 4516-4524.
- [3] LI A, SHUAI X, JIA Z, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b [J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 100.
- [4] ZHANG M, CHEN H, HUANG J, et al. Effect of lycium barbarum polysaccharide on human hepatoma QGY7703 cells: inhibition of proliferation and induction of apoptosis [J]. Life Sci, 2005, 76(18): 2115-2124.
- [5] LAI X, XIA W, WEI J, et al. Therapeutic effect of astragalus polysaccharides on hepatocellular carcinoma H22-bearing mice [J].

- Dose Response, 2017, 15(1): 1559325816685182.
- [6] ZHENG J, LI C, WU X, et al. Huaier polysaccharides suppresses hepatocarcinoma MHCC97-H cell metastasis via inactivation of EMT and AEG-1 pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64(64): 106-110.
 - [7] QI F, CHEN Q, CHEN H, et al. WAC promotes polo-like kinase 1 activation for timely mitotic entry [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(3): 546-556.
 - [8] WANG Y, WANG S, SONG R, et al. Ginger polysaccharides induced cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123(123): 81-90.
 - [9] ZHANG M, TANG X, WANG F, et al. Characterization of lycium barbarum polysaccharide and its effect on human hepatoma cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 61(61): 270-275.
 - [10] CHEN J, LI X, CHENG Q, et al. Effects of cyclin D1 gene silencing on cell proliferation, cell cycle, and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 2368-2380.
 - [11] XIANG J, XIANG Y, LIN S, et al. Anticancer effects of deproteinized asparagus polysaccharide on hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 3517-3524.
 - [12] 钟石, 李有贵, 林天宝, 等. 桑黄多糖 P1 对肝癌 HepG2 细胞周期和钙调蛋白信号通路的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(3): 417-423.
 - [13] 张媛媛, 孟梦, 王明飞, 等. 灰树花多糖的分离纯化及体外抗肝癌作用研究 [J]. *食品研究与开发*, 2016, 37(15): 1-5.
 - [14] YU J, LIU C, JI HY, et al. The caspases-dependent apoptosis of hepatoma cells induced by an acid-soluble polysaccharide from grifola frondosa [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159(159): 364-372.
 - [15] BAO H, LIU P, JIANG K, et al. Huaier polysaccharide induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through p38 MAPK [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1058-1066.
 - [16] YU Y, QIAN L, DU N, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide enhances radiosensitivity of hepatocellular carcinoma cell line HepG2 through Akt signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5903-5907.
 - [17] CHEN J, JIN X, CHEN J, et al. Glycyrrhiza polysaccharide induces apoptosis and inhibits proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by blocking PI3K/AKT signal pathway [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1381-1389.
 - [18] LIANG M, LIU J, JI H, et al. Aconitum coreanum polysaccharide fraction induces apoptosis of hepatocellular carcinoma (HCC) cells via pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1)-mediated suppression of the PI3K/Akt and activation of p38 MAPK signaling pathway and displays antitumor activity in vivo [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(9): 7085-7091.
 - [19] TSUJIMOTO Y. Cell death regulation by the Bcl-2 protein family in the mitochondria [J]. *J Cell Physiol*, 2003, 195(2): 158-167.
 - [20] ZOU Y, XIONG H, XIONG H, et al. A polysaccharide from andrographis paniculata induces mitochondrial-mediated apoptosis in human hepatoma cell line (HepG2) [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7): 5179-5186.
 - [21] CUI H, WU S, SUN Y, et al. Polysaccharide from Pleurotus nebrodensis induces apoptosis via a mitochondrial pathway in HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2016, 7(1): 455-463.
 - [22] FENG B, ZHU Y, SUN C, et al. Basil polysaccharide inhibits hypoxia-induced hepatocellular carcinoma metastasis and progression through suppression of HIF-1 α -mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 137(137): 32-44.
 - [23] FENG B, ZHU Y, SU Z, et al. Basil polysaccharide attenuates hepatocellular carcinoma metastasis in rat by suppressing H3K9me2 histone methylation under hepatic artery ligation-induced hypoxia [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(107): 2171-2179.
 - [24] CHENG W, CHENG Z, XING D, et al. Asparagus polysaccharide suppresses the migration, invasion, and angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells partly by targeting the HIF-1 α /VEGF signalling pathway in vitro [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3769879.
 - [25] ZOU Y, XIONG H, XIONG H, et al. A polysaccharide from mushroom huaier retards human hepatocellular carcinoma growth, angiogenesis, and metastasis in nude mice [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2929-2936.
 - [26] 郝晓伟, 靖会, 李萍, 等. 蛭蟾多糖组分 HDPS-2II 的理化性质及对肝癌的抑制作用 [J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(1): 51-56.
 - [27] LI C, WU X, ZHANG H, et al. A Huaier polysaccharide restrains hepatocellular carcinoma growth and metastasis by suppression angiogenesis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 75(75): 115-120.
 - [28] LI C, WU X, ZHANG H, et al. A Huaier polysaccharide reduced metastasis of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells via modulating AUF-1 signaling pathway [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(8): 6285-6293.
 - [29] HUANG WH, LIAO WR, SUN RX. Astragalus polysaccharide induces the apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells by decreasing the expression of Notch1 [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(2): 551-557.
 - [30] TANG D, ZHANG S, SHI X, et al. Combination of astragali polysaccharide and curcumin improves the morphological structure of tumor vessels and induces tumor vascular normalization to inhibit the growth of hepatocellular carcinoma [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18(18): 1534735418824408.
 - [31] ZHANG PF, LI KS, SHEN YH, et al. Galectin-1 induces hepatocellular carcinoma EMT and sorafenib resistance by activating FAK/PI3K/AKT signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(4): e2201.
 - [32] REN F, WU K, YANG Y, et al. Dandelion polysaccharide exerts anti-angiogenesis effect on hepatocellular carcinoma by regulating VEGF/HIF-1 α expression [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11(11): 460.
 - [33] ZHANG Y, LI Q, WANG J, et al. Polysaccharide from lentinus

- edodes combined with oxaliplatin possesses the synergy and attenuation effect in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2016, 377(2):117-125.
- [34] ZONG S, LI J, YANG L, et al. Synergistic antitumor effect of polysaccharide from *Lachnum* sp. in combination with cyclophosphamide in hepatocellular carcinoma[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 196(196):33-46.
- [35] WANG H, WANG Y, JIANG X, et al. The molecular mechanism of curcumin on inducing cell growth arrest and apoptosis in Jurkat cells, a model of CD4 T cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2):375-382.
- [36] ROCHMAN Y, SPOLSKI R, LEONARD WJ. New insights into the regulation of T cells by gamma(c) family cytokines[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(7):480-490.
- [37] SHU G, ZHAO W, YUE L, et al. Antitumor immunostimulatory activity of polysaccharides from *Salvia chinensis* Benth[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 168(168):237-247.
- [38] YANG X, JI H, FENG Y, et al. Structural characterization and antitumor activity of polysaccharides from *kaempferia galanga* L[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:9579262.
- [39] LIU J, ZHANG L, REN Y, et al. Anticancer and immunoregulatory activity of *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides in H22 tumor-bearing mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 69(69):1-4.
- [40] LI C, WU X, ZHANG H, et al. A Huaier polysaccharide inhibits hepatocellular carcinoma growth and metastasis[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):1739-1745.
- [41] SHU G, JIANG S, MU J, et al. Antitumor immunostimulatory activity of polysaccharides from *Panax japonicus* C. A. Mey: roles of their effects on CD4⁺ T cells and tumor associated macrophages[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 111(111):430-439.
- [42] LAI X, XIA W, WEI J, et al. Therapeutic effect of astragalus polysaccharides on hepatocellular carcinoma H22-bearing mice[J]. *Dose Response*, 2017, 15(1):1559325816685182.
- [43] LI A, SHUAI X, JIA Z, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b[J]. *J Transl Med*, 2015, 13(1):100.
- [44] SHEN T, WANG G, YOU L, et al. Polysaccharide from wheat bran induces cytokine expression via the toll-like receptor 4-mediated p38 MAPK signaling pathway and prevents cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice[J]. *Food Nutr Res*, 2017, 61(1):1344523.
- [45] MONMAI C, PARK SH, YOU S, et al. Immuno-enhancement effect of polysaccharide extracted from *Stichopus japonicus* on cyclophosphamide-induced immunosuppression mice[J]. *Food Sci Biotechnol*, 2018, 27(2):565-573.
- [46] SHI L, YIN F, XIN X, et al. Astragalus polysaccharide protects astrocytes from being infected by hsv-1 through TLR3/NF- κ B signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014:285356.
- [47] YAO Y, YAO J, DU Z, et al. Structural elucidation and immune-enhancing activity of an arabinogalactan from flowers of *carthamus tinctorius* L[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 202:134-142.
- [48] ZHENG J, LI C, WU X, et al. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) shRNA sensitizes Huaier polysaccharide (HP)-induced anti-metastatic potency via inactivating downstream P13K/Akt pathway as well as augmenting cell-mediated immune response[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5):4219-4224.
- [49] YU Q, NIE SP, WANG JQ, et al. Toll-like receptor 4 mediates the antitumor host response induced by *Ganoderma atrum* polysaccharide[J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(2):517-525.
- [50] ZHANG R, YU Q, SHI G, et al. ChTLR4 pathway activation by Astragalus polysaccharide in bursa of Fabricius[J]. *BMC Vet Res*, 2017, 13(1):119.

(收稿日期:2020-12-13)

喝菊花茶,当心“毒菊花”(二)

硫磺熏制有害健康

硫磺熏制是一种简便有效的处理中药材的方式,常用于中药炮制。因为中药材大多来源于天然植物,易长虫、发霉,从而影响药效,而用硫磺熏制后,有利于中药材的存储以及保持药效的稳定。硫磺熏制菊花还可以去掉其表面的蜡质,使菊花快速干燥,节省时间和成本,并且熏过的菊花又大又白,十分漂亮。虽然硫磺熏制的方法一直在使用,但对于使用范围和硫磺使用量都有规定。近年来,不良商贩一味追求药材的卖相及延长存储时间,使用大量硫磺来熏制中药材。过度熏制的药材,不仅色泽鲜艳好看,由于熏制过程中需用到水,还能使药材增重。

硫磺在熏蒸过程中与氧结合,产生二氧化硫。医学研究已证实,二氧化硫对人体健康有一定损害,对呼吸道黏膜、消化道黏膜有严重的损害作用。长期接触,轻者会出现眼红、眼痛、流泪、失眠、头晕、呕吐、恶心、乏力等症状,重者可能会出现反射性声门痉挛,说话能力下降、吞咽困难、憋气等症状。二氧化硫对肝肾功能也有不良影响。(郭丁丁, <http://www.cntcm.com.cn/news.html?aid=183285>)