

张桂凤, 刘闯, 刘光东, 等. 植物多糖的抗肿瘤机制及其构效关系研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(7): 428–437. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050063

ZHANG Guifeng, LIU Chuang, LIU Guangdong, et al. Research Progress on Antitumor Mechanism and Structure-activity Relationship of Plant Polysaccharides[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(7): 428–437. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050063

· 专题综述 ·

植物多糖的抗肿瘤机制及其构效关系研究进展

张桂凤¹, 刘 闯¹, 刘光东², 张仁堂^{1,*}

(1. 山东农业大学食品科学与工程学院, 山东泰安 271018;
2. 山东土地乡村振兴集团有限公司, 山东济南 251000)

摘 要: 植物多糖是天然多糖的主要来源之一, 具有显著的抗肿瘤活性, 在食品和医药领域有潜在的开发价值。本文系统总结了植物多糖的抗肿瘤作用机制和构效关系, 重点从抑制肿瘤细胞生长、增强免疫调节、抑制肿瘤细胞侵袭和转移三个视角阐述了其抗肿瘤机制。并根据植物多糖的分子量、糖苷键类型和单糖组成、改性修饰和高级结构进一步剖析了其功能-结构关系。本文对近年来植物多糖抗肿瘤研究结论进行归纳整理, 以期发现新的突破点, 并为其进一步开发提供参考。

关键词: 植物多糖, 抗肿瘤, 作用机制, 构效关系

中图分类号: TS201.2; R285 文献标识码: A 文章编号: 1002-0306(2023)07-0428-10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022050063



本文网刊:

Research Progress on Antitumor Mechanism and Structure-activity Relationship of Plant Polysaccharides

ZHANG Guifeng¹, LIU Chuang¹, LIU Guangdong², ZHANG Rentang^{1,*}

(1. College of Food Science and Engineering, Shandong Agricultural University, Taian 271018, China;
2. Shandong Land Rural Revitalization Group Co., Ltd., Jinan 251000, China)

Abstract: Plant polysaccharides, one of the main sources of natural polysaccharides, has significant antitumor activity and are potentially exploitable in the field of food and medicine. This paper systematically summarizes the anti-tumor mechanism and structure-activity relationships of plant polysaccharides, focusing on three perspectives: Inhibition of tumor cell growth, enhancement of immune regulation, and inhibition of tumor cell invasion and metastasis. The functional-structural relationships of plant polysaccharides are further dissected based on their molecular weight, glycosidic bond types and monosaccharide composition, modified modifications and advanced structures. In this paper, the antitumor activity and structure-bioactivity relationships of plant polysaccharides are systematically summarized to provide a reference for discovering its new breakthroughs and further development.

Key words: plant polysaccharides; anti-tumor; mechanism of action; structure-activity relationship

多糖是由 10 个以上单糖的糖苷键结合而成的一种具有酮基或醛基的天然高分子聚合物^[1], 广泛存在于植物、动物、微生物中。植物多糖是一种在植物

中广泛分布的纯天然的活性成分, 其生物活性也比较独特。大量研究显示, 植物多糖具有抗氧化、抗肿瘤、免疫刺激、保肝和降血糖活性、胃肠保护等多种

收稿日期: 2022-05-09

基金项目: 中央引导地方科技发展资金项目(YDZX2021071); 2021 年度山东省重点研发计划(乡村振兴科技创新提振行动计划)项目(2021TZXD011); 德州市健康食品产业创新创业共同体; 山东省土地发展集团有限公司科技项目。

作者简介: 张桂凤(1999-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 农产品加工与储藏, E-mail: 1042998477@qq.com。

* 通信作者: 张仁堂(1978-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 果蔬加工与功能食品, E-mail: rentangzhang@163.com。

生物活性,并且由于其高安全性、低副作用等优势^[1-2],近几十年来,多种植物多糖在生化、医药和食品工业中得到了广泛的研究和应用^[3-5]。其中,枸杞多糖^[6]、灵芝多糖^[7]、黄芪多糖^[8]等均能增强机体免疫功能,从而起到抗肿瘤作用,部分已被成功应用于癌症的治疗^[9]。

目前,用于癌症治疗的传统化学疗法和放射疗法面临严重挑战,例如耐药性和毒副作用。植物多糖是从植物中提取的一类由醛糖或酮糖通过糖苷键连接而成的天然大分子聚合物^[1]。植物多糖具有多途径、多靶点、低毒性、高效、副作用小等优点,且与药物联用有协同效应,因此具有潜在的抗癌剂开发价值。目前,植物多糖抗肿瘤研究中多以肝癌细胞、肉瘤细胞、肺癌细胞、人宫颈癌细胞、胃癌细胞等为主,本文对近年来抗肿瘤文章进行归纳整理,综述了植物多糖抗肿瘤的作用机制,主要包括抑制肿瘤细胞生长、增强免疫调节作用、抑制肿瘤细胞侵袭、转移等。另一方面植物多糖结构复杂,研究表明分子量、单糖组成、糖苷键类型以及高级结构与其生物活性息息相关,本文从以上四个方面综述了植物多糖抗肿瘤构效关系,以期发现新的突破点和切入点,并为抗肿瘤药物开发及植物多糖应用提供参考。

1 抗肿瘤机制

1.1 抑制肿瘤细胞生长

无规则生长的肿瘤细胞能够破坏周围组织,并且可以通过淋巴系统及体内循环转移其他部位。研究表明,植物多糖可以通过多种方式抑制肿瘤细胞生长,如降低肿瘤细胞活力、诱导肿瘤细胞凋亡、触发肿瘤细胞自噬和阻滞细胞周期等。

1.1.1 降低肿瘤细胞活力 药物表现细胞毒作用的机制之一是抑制细胞内核酸、蛋白质合成或葡萄糖跨膜转运。苦竹叶多糖对子宫颈癌细胞(HeLa)、肺癌细胞(A549)、人胃癌细胞(SGC7901)3种常见的人恶性肿瘤细胞株的生长均有抑制作用,且在一定浓度范围内多糖剂量和时间呈依赖关系^[10]。Nazeam等^[11]从芦荟叶中分离出多糖,并测定了水溶性多糖(WAP)、酸溶性多糖(ACP)和碱溶性多糖(ALP)三

种多糖的含量及体外抗肿瘤活性,在探究三种多糖对人肝癌细胞的影响时发现 WAP 和 ALP 均表现出显著的细胞毒性,ALP 能够增强淋巴细胞转化来增加细胞因子的释放。

1.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是指机体细胞在生理和病理状态下,在凋亡基因或凋亡蛋白等控制下,通过激活内源性核酸内切酶从而发生的细胞死亡过程。植物多糖可以重建肿瘤细胞的凋亡信号传递系统,清除机体过多受损的细胞,从而发挥抗肿瘤的作用。如表 1 所示,细胞凋亡有多种途径,植物多糖大部分通过调节凋亡蛋白、凋亡基因的表达水平,诱导肿瘤细胞凋亡。同时半胱氨酸蛋白酶(Caspase-3、Caspase-9、Caspase-8)是凋亡信号的关键执行者。此外有些凋亡相关的信号通路在细胞凋亡中也发挥着重要作用。目前,抗癌药物直接诱导肿瘤细胞凋亡是肿瘤治疗中最直接、有效的治疗方式,因此发现更多具有诱导细胞凋亡的植物多糖对于肿瘤治疗是非常有必要的。

1.1.3 触发肿瘤细胞自噬 自噬是一种高度保守的自我降解过程,能够维持细胞的稳态环境。细胞自噬是在细胞内基因表达调控下进行的一种主动过程^[20-21]。调节自噬可作为一种治疗肿瘤的新途径^[22]。硫酸化银杏叶多糖可以诱导肝癌细胞(HepG2)发生凋亡和自噬,促进 Bax 表达,抑制 Bcl-2 表达且与磷脂酰肌醇-3 激酶(Phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路有关^[23]。邓小娟^[24]实验结果表明芦根多糖通过激活 PI3K-AKT 信号通路激活自噬,促进细胞凋亡,抑制非小细胞肺癌(A549)细胞增殖。提示芦根多糖可以作为一种潜在的药物治疗非小细胞肺癌。Park 等^[25]研究发现海藻多糖诱导自噬,抑制肿瘤生长并诱导乳腺癌细胞(MCF-7)凋亡。研究发现,自噬能使更多处于“复制危机”的细胞死亡,降低肿瘤发生风险。多糖通过影响肿瘤细胞自噬实现抗肿瘤效果,是当前研究多糖抗肿瘤的一个重要课题。

1.1.4 阻滞肿瘤细胞周期 正常的细胞周期指数对

表 1 不同类型植物多糖诱导肿瘤细胞凋亡
Table 1 Apoptosis of tumor cells induced by different types of plant polysaccharides

多糖名称	细胞类型	作用方式	参考文献
黄芪多糖(APS)	乳腺癌细胞(MDA-MB-231)	免疫蛋白印迹法结果显示通过上调四种凋亡蛋白表达水平诱导MDA-MB-231细胞凋亡。	[12]
红芪多糖(HPS)	口腔癌细胞(SCC25)	凋亡基因 <i>Fas</i> 和 <i>FasL</i> 的mRNA与蛋白表达水平平均上调。	[13]
蛹虫草多糖	人工食道癌细胞(Eca109)	促凋亡蛋白Bax的表达明显升高,抑凋亡蛋白Bcl-2的表达显著降低。	[14]
仙人掌多糖	卵巢癌细胞(Nu Tu-19)	调控凋亡相关蛋白Bcl-2的表达起到促进Nu Tu-19细胞凋亡的作用。	[15]
茯苓多糖	人乳腺癌细胞(MCF-7)	通过Janus激酶1(JAK1)/转录激活因子3(STAT3)信号通路,使肿瘤细胞中相关mRNA表达降低来抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。	[16]
玉米须多糖(S1)	胰腺癌细胞系(BxPC-3、SW199、PANC-1)	Caspase-3、Bax均显著上调,Bcl-2显著下降。	[17]
白花蛇舌草多糖(HDP)	人肺癌细胞(A549)	通过调控Caspase-3依赖的线粒体通路诱导细胞凋亡。	[18]
白术多糖(APA)	食管癌细胞(Eca109)	通过线粒体通路诱导细胞凋亡。	[19]

细胞生长和增殖起着重要作用。这些过程中的任何一个异常都可能导致细胞周期在某个阶段停止,从而抑制细胞增殖。研究表明,植物多糖可以通过影响细胞周期,抑制癌细胞的分裂,阻碍肿瘤的异常增生^[26]。Ma 等^[27]发现从山楂中提取的均相多糖对结肠癌细胞有一定的抑制作用,流式细胞仪研究表明山楂多糖可以阻止 S 期和 G2/M 期的细胞周期,提高细胞凋亡率。在评估蚕蛹蝉花多糖对人宫颈癌细胞(Hela)的影响时,徐娇^[28]得出结论,柞蚕蛹蝉花多糖可以阻滞 Hela 细胞在 S 期,并显著性的诱导细胞凋亡。Xie 等^[29]首次研究了一种新型藻类多糖在诱导人胃癌(MKN45)细胞凋亡和细胞周期停滞中的作用。研究结果表明新型多糖通过 ROS/JNK 信号通路诱导癌细胞凋亡并阻止细胞周期。由此可见,植物多糖具有较好的阻滞肿瘤细胞周期、抑制细胞增殖能力。

1.2 增强免疫调节作用

1.2.1 调节单核-巨噬细胞功能

1.2.1.1 促进单核细胞分化 单核-巨噬细胞能吞噬、消化凋亡细胞和病原体,是连接先天性和适应性免疫应答的桥梁。虫草多糖具有促进单核细胞分化的作用,可上调单核细胞表面分化抗原协同刺激分子表达,促进其分化为树突状细胞、巨噬细胞,进而提高抗原提呈能力^[30]。张利芳^[31]通过调节单核-巨噬细胞等功能提高小鼠免疫作用。

1.2.1.2 诱导巨噬细胞 M1 型极化 巨噬细胞存在两种不同的功能的表型,分别是 M1 型和 M2 型巨噬细胞,M1 巨噬细胞有较强的抗病原体和抗肿瘤效应。研究表明 Notch 信号通路可以上调 M1 型极化基因表达,还可以促进葡萄糖氧化磷酸化和活性氧(Reactive oxygen species, ROS)形成以进一步增强 M1 型极化基因的表达^[32]。Wei 等^[33]研究表明黄芪多糖能够提高 M1 标志物的基因表达水平,进一步研究表明黄芪多糖通过 Notch 信号通路诱导巨噬细胞极化为 M1 表型。

1.2.1.3 诱导 DC 成熟和活化 植物来源的多糖可以刺激树突状细胞(Dendritic cell, DC)的成熟,赋予它们将内化的致癌抗原呈递给幼稚 T 细胞并随后引发 T 细胞消除肿瘤的能力。DC 在激活辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞的免疫应答中起着重要作用,是一种主要的专职抗原提呈细胞,所以选择具有促进 DC 合成活性的植物多糖对于开发抗肿瘤药物等是非常有必要的。Wang 等^[34]研究表明地黄多糖(*Rehmannia glutinosa* polysaccharide, RGP)促进人树突状细胞活化,可能在人体中起免疫刺激分子的作用。马齿苋多糖可以诱导 DC 成熟,提高肿瘤细胞中 CD80 等蛋白表达水平^[35]。绿藻多糖通过 DC 活化发挥抗肿瘤效应,是增强人类免疫激活的候选分子^[36]。研究表明枸杞多糖可以诱导 DC 成熟,成熟的 DC 可以提高免疫应答能力进而提高抗肿瘤活

性^[37]。灵芝多糖能够诱导 DC 的成熟,并且可能具有调节免疫的潜力^[38]。

1.2.2 调节淋巴细胞亚群及功能

1.2.2.1 提升 NK 细胞毒杀能力 自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)对病毒和肿瘤有很强的清除能力,能分泌重组干扰素 IFN- γ 等细胞因子促进其他免疫细胞的分化、激活和募集,以调节天然免疫和适应性免疫^[30]。灰树花多糖发挥抗肿瘤作用是通过增强 NK 细胞的增殖活性以及增强免疫因子的分泌量,进而增强其免疫活性实现的^[39]。Shin 等^[40]研究结果表明人参叶多糖可以显著的增强 NK 细胞对淋巴瘤细胞(YAC-1)的细胞毒性,并且通过促进巨噬细胞和 NK 细胞的活化而表现出抗转移活性。虫草多糖处理后,促进 T 淋巴细胞分泌 IL-2,提升 NK 细胞对小鼠 YAC-1 的杀伤力^[41]。

1.2.2.2 促进淋巴细胞增殖 植物多糖可以通过促进淋巴细胞增殖,进而提高机体免疫力。许远征等^[42]研究表明山药多糖可有效增加 T 淋巴细胞增殖与 NK 细胞活性,进而提高机体免疫调节能力。宫春宇等^[43]分离并纯化龙须菜超滤多糖后获得 5 个组分,并对其进行免疫活性研究,结果表明 5 个多糖组分均可以刺激小鼠脾淋巴细胞增殖,具有良好的免疫调节作用。Ren 等^[44]研究表明灵芝多糖促进 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖,增加抗体的产生。

1.2.2.3 调节 TH1/TH2 细胞平衡 辅助性 T 细胞(Helper T cell, TH),可以产生多种细胞因子,其中 TH1 细胞介导细胞免疫,TH2 细胞介导体液免疫。当 TH1/TH2 在体内处于动态平衡的时候,机体的免疫系统处于一个平衡的状态,当外来的病毒侵入时,机体的平衡会发生变化,从而导致机体的免疫漂移,而植物多糖可以调节这种平衡,从而有效地控制肿瘤增殖。甘草多糖可以提高荷瘤小鼠血清中 TH1/TH2 细胞因子的比例,从而抑制肿瘤细胞的生长^[45]。当归多糖可以调控 TH1/TH2 相关因子的表达,增强免疫表达^[46-47]。梁桂林等^[48]研究发现当以人参多糖注射液辅助治疗非小细胞肺癌(NSCLC)时,可提高其疗效,改善生活质量,有助于恢复 TH1/TH2 平衡,且可缓解化疗毒副反应,具有一定的临床应用价值。

1.3 抑制肿瘤细胞侵袭、转移

1.3.1 抑制 EMT(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程 EMT 过程是上皮肿瘤细胞失去黏附能力,获得间充质细胞迁移能力的过程,是上皮细胞来源的恶性肿瘤发生侵袭和转移的重要途径^[49]。张颖等^[50]研究发现黄芪多糖可抑制肺腺癌移植瘤生长和转移,改善顺铂耐药,这一作用可能与其抑制肿瘤细胞 EMT 进程相关。黄芪多糖联合 5-氟尿嘧啶具有协同抑制肝癌细胞生长转移的作用,其机制可能与抑制 EMT 有关^[51]。魏佳等^[52]发现,吉非替尼与黄芪多糖联合使用能降低肺腺癌细胞中 *E-cadherin* 基因

的表达,同时 *Vimentin* 基因的表达升高,并能抑制 EMT 进程,从而达到抗肿瘤效果。在 EMT 过程中 *E-cadherin* 和 *Vimentin* 均起着重要作用,促进肿瘤转移和侵袭的原因之一可能是 *E-cadherin* 表达减少或缺失,而对 *Vimentin* 完整性的抑制则会抑制间充质细胞迁移。邱艳丽等^[53] 研究发现,黄芪多糖可以显著地促进 *E-cadherin* 基因和蛋白的表达,抑制 β -catenin 基因和蛋白的表达。

1.3.2 抑制 MMPs(Matrix metalloproteinase, MMPs)
分泌 MMPs 是依赖于 Zn^{2+} 、 Ca^{2+} 的内源性蛋白水解酶,体内多种细胞均可能产生。目前在 MMPs 大家族里, MMP-2 和 MMP-9 这两种蛋白酶研究最为广泛,与其他家族里面的蛋白相比这两种蛋白酶主要参与癌细胞的侵袭和转移。李美龄^[54] 研究发现薏米多糖作用于 A549 细胞后 S100A4、MMP-2、MMP-9 三种蛋白的相对表达量明显降低。郑造乾^[55] 通过实时聚合酶链锁反应,蛋白质印迹法和明胶酶谱实验检测了红豆杉多糖(PSY-1)对 MMP-2 和 MMP-9 的功能及表达水平的影响,结果发现随着 PSY-1 剂量的增加,MMP-2、MMP-9 的蛋白表达水平明显减少。

1.3.3 调控转移基因表达 肿瘤转移指肿瘤细胞粘附于胞外基质,侵袭邻近组织并发生转移的过程。转移和侵袭能力是肿瘤的恶性程度的主要体现。研究表明,牛膝多糖(ABP)可通过抑制侵袭相关分子 MMP-2 和 MMP-9 的表达,干扰侵袭性级联反应,从而抑制肺癌转移^[22]。Feng 等^[19] 通过 TUNEL/DAPI 染色、细胞粘附实验和流式细胞术等方法,检测不同浓度苍术多糖(ALP)对人骨肉瘤细胞 U-2OS 迁移和侵袭作用的影响,表明 ALP 通过竞争性结合 E-选择素,阻碍 E-选择素与 sLex 结合,从而有效抑制 U-2OS 对 HUVECs 的粘附、迁移和侵袭作用。因此,中药多糖可通过抑制 MMPs,或竞争性结合 E-选择素,降低肿瘤细胞活力。

1.3.4 抑制新生血管生长 由于肿瘤增殖、迁移过程与新生血管密切相关,因此抑制新生血管的生成也可以有效地抑制肿瘤。肿瘤坏死因子(TNF)和 IFN 可以通过抑制体外血管内皮细胞增殖及体内血管形成抑制肿瘤生长。植物多糖可以通过抑制新生血管的生长,发挥抗肿瘤功效。如香菇多糖通过激活

巨噬细胞,生成 TNF 等抑制肿瘤血管形成发挥抗肿瘤的作用^[56]。赵澜^[57] 研究结果表明桑黄多糖可有效抑制血管内皮细胞的增殖生长,抑制作用呈时间和浓度依赖性,体内可抑制肿瘤血管形成从而抑制肿瘤生长。任峰^[58] 研究表明蒲公英多糖抑制肿瘤增殖、血管生成,提高机体抗肿瘤免疫等作用。中剂量的白术多糖能降低 H22 肝癌小鼠血清中 VEGF 的含量,从而对肿瘤血管的形成及肿瘤的转移有一定的抑制作用^[59]。

2 多糖抗肿瘤构效关系

多糖结构的可变性,如单糖残基的位置、糖苷键的位置以及单糖残基的序列,都与生物活性密切相关。植物多糖具有抗肿瘤活性,但并不是所有的植物多糖都具有抗肿瘤活性。改变植物多糖原有结构,能够增强多糖的抗肿瘤活性,因此探究抗肿瘤植物多糖的构效关系至关重要。

2.1 分子量

分子量是影响多糖生物活性的主要因素之一,通常来说,分子量越高,多糖的水溶性越高,抗肿瘤活性越强。Jin 等^[60] 研究表明,鼠尾草多糖在一定浓度范围内,分子量越大,抗肿瘤活性越强。但一些低分子量多糖也具有显著的抗肿瘤活性,例如香菇多糖和裂褶菌素,对肉瘤 180 表现出与具有较高分子量的多糖相同的抗肿瘤活性。景永帅等^[61] 分析多糖构效关系后得出一般分子量小、糖醛酸含量较高的姜多糖,其抗肿瘤活性较强。Zhang 等^[62] 从枸杞中分离出不同组分的多糖,在分子构象为球形、絮状的 LBP-a4 和 LBP-p8 中,分子量较小的 LBP-a4 可明显地阻滞细胞周期,具有抗肿瘤活性。由此可见,不同种类的多糖发挥抗肿瘤活性的分子量分段不同,如表 2 所示。一般植物多糖发挥抗肿瘤活性的分子量区间为 $1.0\times10^3\sim2.0\times10^4$ Da,其他分子量区间的多糖或有抗肿瘤活性,这与其高级结构、糖苷键类型等其他构象均有关。值得注意的是,分子量过低,无法形成具有生物活性的聚合结构;分子量过高,不利于多糖的跨膜运输。

2.2 单糖组成

不同单糖组成的多糖抗肿瘤活性存在较大差异。研究证明,以葡聚糖为主的多糖具有一定的抗肿

表 2 植物多糖分子量对抗肿瘤活性影响
Table 2 Effects of molecular weight of plant polysaccharides on antitumor activity

多糖名称	分子量(kDa)	细胞类型	抗肿瘤机制	参考文献
姜多糖(EPS-1)	6.53	肉瘤细胞(S180)	刺激巨噬细胞,增强免疫应答。	[61]
白术多糖(APA)	2.10	人食管癌细胞(Eca-109)	APA通过改变Bcl-2和Bax的表达,降低线粒体膜电位,诱导细胞凋亡。	[19]
蒲公英多糖(TOP)	1.70	肝癌细胞(HepG2)	直接抑制肝癌细胞HepG2增殖。	[63]
半枝莲多糖(SBPW3)	10.20	结肠癌细胞	增强免疫力,抑制肿瘤细胞转移。	[64]
当归多糖(APS-4II)	11.10	小鼠黑色素瘤细胞(B16)	抑制细胞增殖,对脾细胞增殖,腹腔巨噬细胞的吞噬作用和NK细胞的细胞毒性具有较强的促进作用。	[65]
罗勒多糖(BPS)	15.80	肝细胞癌(HCC)	直接抑制肿瘤细胞的增殖和转移。	[66]
太子参多糖(H-1-2)	14.00	胰腺癌细胞	抑制胰腺癌细胞侵袭和转移。	[67-68]

瘤活性,如红芪多糖^[69]。此外杂多糖也具有一定的抗肿瘤活性,如沙棘多糖^[70]等。不同抗肿瘤活性多糖的单糖组成及抗肿瘤机制,如表 3 所示。目前,大部分以葡萄糖、鼠李糖为主的植物多糖均具有显著的抗肿瘤活性且葡萄糖含量越高抗肿瘤活性越好^[5]。

2.3 糖苷键的连接方式

大部分具有抗肿瘤活性的多糖有着相同的碱性葡聚糖结构和不同类型的糖苷键。通常来说, β -葡聚糖可通过触发肠道免疫来增强干扰素的产生和 NK 细胞活性,从而表现出抗肿瘤活性^[80],因此由 β -(1 $\rightarrow$ 3)-糖苷键和 β -(1 $\rightarrow$ 6)-糖苷键连接的多糖抗肿瘤活性较好。Liao 等^[81]从姜中分离纯化出 5 种多糖,结果表明 5 种多糖糖苷键类型各不同,通过对比抗肿瘤活性得出由 β -(1 $\rightarrow$ 6)-D-Galp 连接的多糖均具有显著的抗肿瘤活性。有学者研究表明,姜多糖中存在 β -(1 $\rightarrow$ 6)-D-Galp 其抗肿瘤活性较强^[61, 82]。梁杉等^[83]研究表明山药多糖主链中含有 β -(1 $\rightarrow$ 3)糖苷键,其与免疫调节作用有关,支链末端连接的 α -或 β -连接的 Manp 残基可启动先天免疫,从而发挥免疫调节、抗炎、抗肿瘤等功效。由此可见,糖苷键连接方式在抗肿瘤活性中发挥着重要且显著的作用。

2.4 化学修饰

一些多糖从天然生物中分离出来,其生物活性非常弱,需要进一步改善。因此,有必要找到一种提高多糖生物活性的方法。科学研究发现多糖的分子结构与其生物活性和药理学性质有密切关系,可以通过化学修饰和改性提高多糖的生物功能活性,促进多糖的应用^[84]。常用的方法如多糖的硫酸化^[85]、磷酸化^[80]、羧甲基化^[86]、乙酰化^[87]和硒化修饰^[88]等,如表 4 所示。化学修饰是指通过化学方法修饰其结构

以获得具有更高或新生物活性的多糖衍生物^[89]。研究发现硫酸化及羧甲基化修饰后的金樱子多糖可有效地抑制肝癌细胞,这种能力是修饰前多糖所不具备的^[90]。植物多糖的化学修饰也是多糖的一个重要研究方向。适当的化学修饰可以提高植物多糖抗肿瘤活性,对植物多糖的开发利用具有重要的意义。

2.5 高级结构

多糖和蛋白质一样也有明确的三维空间结构^[101],多糖的高级结构主要是指多糖的构象。其中三螺旋构象被认为是多糖最具有活性的空间结构^[102],研究表明三螺旋表面的亲水性(多羟基)基团的存在,可以通过提高免疫活性增强抗肿瘤活性^[103]。Wang 等^[82]研究表明具有抗肿瘤活性的多糖至少具有(1 $\rightarrow$ 6)- β 分枝、(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-葡聚糖主链和三螺旋结构。化学修饰可以提高植物多糖抗肿瘤活性,但植物多糖的高级结构比化学修饰对多糖活性的影响更大。Wang 等^[104]研究结果表明,香菇多糖的三螺旋结构的刚度较大导致三螺旋构象对其生物活性的贡献大于硫酸化。茯苓碱性溶液多糖本身并无抗肿瘤活性,经高碘酸氧化和 Smith 适当降解后表现出显著抗肿瘤活性,此时 X-射线衍射分析茯苓多糖已形成三螺旋结构^[105]。目前对于抗肿瘤活性植物多糖的研究多停留在初级结构,研究表明相对较高的链刚性和舒展的链构象增大了多糖分子与免疫细胞上的受体碰撞结合的机会,从而增强了免疫细胞的增殖、增强免疫反应,因此探究植物多糖高级结构与抗肿瘤活性间的构效关系具有重要意义。

3 结语

植物多糖因其具有较好的生物相容性已成为食品、药品领域的研究热点。众多研究发现,植物多糖

表 3 植物多糖单糖组成对抗肿瘤活性影响

Table 3 Effects of monosaccharide composition of plant polysaccharides on antitumor activity

多糖名称	单糖组成	抗肿瘤作用机制	参考文献
白芪多糖	甘露糖、葡萄糖 (摩尔比为7.88:2.12)	通过刺激荷瘤小鼠脾脏中的CD4 ⁺ T细胞扩增显著抑制体内肿瘤异种移植物的生长。	[71]
灵芝孢子多糖	葡萄糖	直接抑制小鼠S180肿瘤生长。	[72]
霍山铁皮石斛多糖 (DOP-1)	甘露糖、葡萄糖、半乳糖 (摩尔比为1:0.42:0.27)	增加的活性氧水平和降低的线粒体膜电位,促进细胞凋亡。	[73]
刺五加多糖	阿拉伯糖、木糖、葡萄糖、甘露糖(摩尔比为 7.1:22.3:7.6:1.0)	增加血清INF- γ 的含量。	[74]
灰树花多糖	葡萄糖、半乳糖、甘露糖、木糖	对肿瘤细胞直接抑制、诱导细胞凋亡、增强免疫功能。	[75]
紫苏籽多糖	甘露糖、木糖、阿拉伯糖(摩尔比为0.28:0.28:0.41)	提高小鼠自身免疫能力抑制体内肿瘤细胞的生长。	[76]
红花蜂花粉多糖 (APBC-2)	鼠李糖、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、阿拉伯糖 (摩尔比为11.93:10.06:13.37:10.29:8.79)	调控 $pten$ 、 $PI3K$ 、 Akt 基因表达,进而阻碍 $PI3K/AKT$ 信号通路,并调控Bax、Caspase-3、p53、Bcl-2蛋白表达,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡。	[77]
沙棘多糖(SBP-3s)	木糖、葡萄糖、半乳糖(摩尔比为: 1:2.15:0.28)	抑制肝癌细胞Hep-G2的增殖、迁移和侵袭,并诱导Hep-G2细胞凋亡。	[70]
白术多糖(APA)	阿拉伯糖、葡萄糖(摩尔比为1:4.57)	通过改变Bcl-2和Bax的表达,降低线粒体膜电位,诱导细胞凋亡。	[19]
白花蛇舌草多糖 (HDP)	葡萄糖、半乳糖、甘露糖(摩尔比为2:1:1)	通过调控Caspase-3依赖的线粒体通路诱导细胞凋亡。	[18]
柴胡多糖	鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖、半乳糖醛 (摩尔比为: 0.063:0.788:0.841:1:0.196)	提高免疫力、阻滞细胞周期,抑制细胞增长。	[78]
西兰花多糖(BCE-I)	半乳糖、阿拉伯糖	增强自然杀伤(NK)细胞对肿瘤细胞的致死活性。	[79]

表 4 植物多糖化学修饰对抗肿瘤活性的影响

Table 4 Effects of chemical modification of plant polysaccharides on antitumor activity				
修饰方法	多糖名称	抗肿瘤机制	化学修饰后效果	参考文献
硫酸化	华北落叶松阿拉伯半乳聚糖(S-LAG)	诱导癌细胞凋亡,促进萎缩,抑制细胞增殖。	S-LAG为400 μg/mL时,细胞凋亡率升高了16.52%。	[91]
	沙蒿多糖(ASPs)	抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡。	ASPs对肿瘤抑制率增长了61.21%	[92]
	马尾松花粉多糖(SPPM60)	阻滞细胞周期。	SPPM60可以显著提高细胞周期相关基因 <i>p21</i> mRNA的表达,但修饰前多糖未显示出这种效应。	[93]
磷酸化	蛹虫草多糖	抑制肿瘤细胞增殖。	修饰后多糖对肿瘤细胞抑制活性提高了47.0%。	[94]
	茯苓多糖(CMP)	抑制HepG2细胞的增殖。	修饰后CMP处理HepG2细胞48 h后细胞存活率由80.94%降至19.79%	[95]
羧甲基化	马齿苋多糖(CM-POP)	抑制肿瘤细胞增殖。	CM-POP在低浓度下较未修饰多糖抗肿瘤活性增强。	[96]
	玉米麸皮多糖	通过凋亡基因及凋亡蛋白抑制肿瘤细胞增殖。	修饰后多糖抑制A549细胞细胞活力的能力较修饰前增强了11.18%。	[97]
乙酰化	杏鲍菇多糖(AC-WPP)	直接抑制肿瘤细胞增殖。	AC-WPP对肿瘤细胞抑制作用增强了8.32%。	[98]
硒化	紫花苜蓿根多糖(Se-RAPS-2)	直接抑制肿瘤细胞生长。	Se-RAPS-2分子量降低,对HepG2细胞抑制作用增强。	[99]
	沙蒿多糖(SeASPs)	通过线粒体和死亡受体途径诱导HepG2细胞凋亡,线粒体膜电位降低,Bax/Bcl-2值上调。	SeASPs免疫活性增强。	[100]

可以通过抑制肿瘤细胞生长,增强免疫调节及抑制肿瘤细胞侵袭转移等达到抗肿瘤效果,并且其抗肿瘤活性与多糖的分子量、单糖组成、高级结构等结构密切相关。在肿瘤的发展过程中所涉及的信号通路是复杂且相互关联的,因此进一步研究植物多糖发挥抗肿瘤作用信号通路对植物多糖的发展及应用有很大的推动作用。然而,植物多糖在体内抗肿瘤、高级结构-活性关系等方面的研究较少。此外,植物多糖的抗肿瘤活性与其分子量、单糖组成及糖苷键连接方式密切相关,进一步研究植物多糖发挥抗肿瘤活性的完整分子量区间及单糖种类,对于揭示其构效关系,促进植物多糖的发展具有重要意义。

参考文献

[1] YIN M, ZHANG Y, LI H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 145.

[2] HUANG H, HUANG G. Extraction, separation, modification, structural characterization, and antioxidant activity of plant polysaccharides[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2020, 96(5): 1209–1222.

[3] KONG F, CHEN T, LI X, et al. The current application and future prospects of *Astragalus* polysaccharide combined with cancer immunotherapy: A review[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 737674.

[4] WAN X, GUO H, LIANG Y, et al. The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 246: 116589.

[5] YU Y, SHEN M, SONG Q, et al. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 183: 91–101.

[6] 程曦, 黄凝, 李鸿泉, 等. 枸杞多糖通过调节免疫在肿瘤免疫治疗中的应用前景分析[J]. *中医药学报*, 2022, 50(2): 1–4. [CHENG Xi, HUANG Ning, LI Hongquan, et al. Application prospect of LBP on tumor immunotherapy by egulating immunity[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 50(2): 1–4.]

[7] 李亚晗, 刘佳琳, 王天添, 等. 灵芝多糖抗肿瘤免疫调节机制的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(4): 511–514. [LI Ya-

han, LIU Jialin, WANG Tiantian, et al. Research progress of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in anti-tumor immunomodulatory mechanism[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2021, 37(4): 511–514.]

[8] 许卓. 当归多糖联合黄芪多糖对骨髓抑制小鼠骨髓造血干细胞 RAS-MAPK 信号系统影响的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020. [XU Zhuo. Effects of angelica polysaccharide combined with *Astragalus* polysaccharide on ras-MAPK signaling system of bone marrow hematopoietic stem cells in myelosuppressive mice[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2020.]

[9] 李杰, 张雅筠, 赵琳儒, 等. 植物多糖对肿瘤相关巨噬细胞调节作用的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(9): 736–740. [LI Jie, ZHANG Yajun, ZHAO Linru, et al. Research progress in the regulation of plant polysaccharides on tumor-associated macrophages[J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2021, 41(9): 736–740.]

[10] 潘静, 杨人泽, 钟斌. 苦竹叶多糖体外抗肿瘤活性研究[J]. *药品评价*, 2021, 18(23): 1432–1435. [PAN Jing, YANG Renze, ZHONG Bin. Study on the antiproliferative effect of polysaccharide from *Pleioblastus amarus* leaves[J]. *Drug Evaluation*, 2021, 18(23): 1432–1435.]

[11] NAZEAM J A, GAD H A, ESMAT A, et al. *Aloe arborescens* polysaccharides: *In vitro* immunomodulation and potential cytotoxic activity[J]. *J Med Food*, 2017, 20(5): 491–501.

[12] 谢荣丹, 孙少伯, 何建新, 等. 黄芪多糖对人乳腺癌 MDA-MB-231 裸鼠移植瘤生长及肿瘤相关凋亡蛋白的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(16): 37–43. [XIE Rongdan, SUN Shaobo, HE Jianxin, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharide on growth and tumor-related apoptosis protein of human breast cancer MDA MB-231 transplanted tumor in nude mice[J]. *Chinese Journal of Experimental Formulae*, 2019, 25(16): 37–43.]

[13] 曾素娟, 彭博, 程卫东, 等. 红芪多糖和硒化红芪多糖对口腔癌细胞作用的体外实验研究[J]. *口腔疾病防治*, 2019, 27(12): 757–762. [ZENG Sujuan, PENG Bo, CHENG Weidong, et al. Experimental study on the effect of *Hedysarum polybotrys*ssaccharides

- and selenized *Hedysarum polybotrys* saccharides on oral squamous cancer cells *in vitro* [J]. *Prevention and Treatment of Oral Diseases*, 2019, 27(12): 757–762.]
- [14] 努尔买买提. 蛹虫草的人工培育及其多糖抗肿瘤活性研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2020. [NU Ermaimaiti. Artificial cultivation of *Cordyceps militaris* and study on antitumor activity of its polysaccharide[D]. Changchun: Northeast Normal University, 2020.]
- [15] 殷姿, 余贤军, 徐臣利. 仙人掌多糖对卵巢癌大鼠癌组织细胞凋亡的干预作用[J]. *现代食品科技*, 2019, 35(9): 81–86. [YIN Zi, YU Xianjun, XU Chenli. Effect of *Opuntia dillenii* polysaccharide on apoptosis of ovarian cancer tissue in rats[J]. *Modern Food Technology*, 2019, 35(9): 81–86.]
- [16] 刘林夕, 杜雨蒙, 褚雨. 茯苓多糖对高糖诱导乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡及 JAK1/STAT3 通路影响[J]. *中国药师*, 2021, 24(6): 1085–1090. [LIU Linxi, DU Yumeng, CHU Yu. Effect of *Poria cocos* polysaccharide on the proliferation and apoptosis of breast cancer MCF-7 cells induced by high glucose by JAK1/STAT3 pathway[J]. *The Chinese Medicine*, 2021, 24(6): 1085–1090.]
- [17] TAO H, CHEN X, DU Z, et al. Corn silk crude polysaccharide exerts anti-pancreatic cancer activity by blocking the EGFR/PI3K/AKT/CREB signaling pathway[J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 6961–6970.
- [18] LIN L, CHENG K, XIE Z, et al. Purification and characterization a polysaccharide from *Hedyotis diffusa* and its apoptosis inducing activity toward human Lung cancer cell line A549[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 122: 64–71.
- [19] FENG Y Y, JI H Y, DONG X D, et al. An alcohol-soluble polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* Koidz induces apoptosis of Eca-109 cells[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 226: 115–136.
- [20] ZHANG H. Targeting autophagy in lymphomas: A double-edged sword[J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(5): 502–512.
- [21] MAINZ L, ROSENFELDT M T. Autophagy and cancer insights from mouse models[J]. *FEBS J*, 2018, 285(5): 792–808.
- [22] 罗思婉. 猪苓多糖通过诱导自噬抗膀胱癌研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2021. [LUO Siwan. Study on anti-bladder cancer by polyporus polysaccharide induced autophagy[D]. Guangzhou: Traditional Chinese Medicine University of Guangzhou, 2021.]
- [23] 于忠芳. 自噬在硫酸化银杏叶多糖体外诱导肝癌细胞凋亡中的作用研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2020. [YU Zhongfang. Effect of autophagy on apoptosis of hepatocarcinoma cells induced by sulfated *Ginkgo biloba* polysaccharide *in vitro*[D]. Taian: Shandong Agricultural University, 2020.]
- [24] 邓小娟. 芦根多糖通过诱导自噬和凋亡抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖的作用及机制研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2020. [DENG Xiaojuan. Inhibition of rhizoma reed polysaccharide on the proliferation of non-small cell lung cancer cells A549 by inducing autophagy and apoptosis[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2020.]
- [25] PARK S J, RYU J, KIM I H, et al. Activation of the mTOR signaling pathway in breast cancer MCF7 cells by a peptide derived from *Porphyra yezoensis*[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 19–24.
- [26] 欧丽兰, 余昕, 张椿, 等. 黄花菜多糖的提取工艺及抗肿瘤活性研究[J]. 成都: 四川农业大学学报, 2016, 34(2): 201–205. [OU Lilan, YU Xin, ZHANG Chun, et al. Study on the optimal extraction technology and anti-tumor effect of polysaccharide in *hemerocallis fulva*[J]. Chengdu: Journal of Sichuan Agricultural University, 2016, 34(2): 201–205.]
- [27] MA L, XU G B, TANG X, et al. Anti-cancer potential of polysaccharide extracted from hawthorn (*Crataegus*) on human colon cancer cell line HCT116 via cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020: 64.
- [28] 徐娇. 蚕蛹蝉花多糖的理化特性及抗氧化、抗肿瘤功能研究[D]. 镇江: 江苏科技大学, 2021. [XU Jiao. Ganoderma lucidum polysaccharides inhibit angiogenesis and cell adhesion in chicken chorioallantoic membrane model[D]. Zhenjiang: Jiangsu University of Science and Technology, 2021.]
- [29] XIE P, FUJII I, ZHAO J, et al. A novel polysaccharide derived from algae extract induces apoptosis and cell cycle arrest in human gastric carcinoma MKN45 cells via ROS/JNK signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1561–1568.
- [30] 詹忠根. 虫草多糖的抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 食品工业科技, 1–19. [2022-06-28]. doi:10.13386/j.issn1002-0306.2021090223. [ZHAN Zhonggen. Progress on antitumor mechanism of polysaccharides in cordyceps species[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 1–19. [2022-06-28]. doi:10.13386/j.issn1002-0306.2021090223.]
- [31] 张利芳. 苦瓜多糖的纯化及其免疫和抗氧化活性作用[D]. 武汉: 华中农业大学, 2010. [ZHANG Lifang. Purification and immunological and antioxidant activities of polysaccharides from balsam pear[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2010.]
- [32] XU J, CHI F, GUO T, et al. NOTCH reprograms mitochondrial metabolism for proinflammatory macrophage activation[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(4): 1579–1590.
- [33] WEI W, LI Z P, BIAN Z X, et al. *Astragalus* polysaccharide RAP induces macrophage phenotype polarization to M1 via the notch signaling pathway[J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 2016.
- [34] WANG Y, KWAK M, LEE P C, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharide promoted activation of human dendritic cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116: 232–238.
- [35] ZHAO R, ZHANG T, ZHAO H, et al. Effects of *Portulaca oleracea* L. polysaccharides on phenotypic and functional maturation of murine bone marrow derived dendritic cells[J]. *Nutr Cancer*, 2015, 67(6): 987–993.
- [36] ZHANG W, HWANG J, PARK H B, et al. Human peripheral blood dendritic cell and T cell activation by *Codium fragile* polysaccharide[J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(11): 535.
- [37] 张炜, 万巧凤, 马锐, 等. 枸杞多糖对 DC2.4 细胞增殖、抗原吞噬及成熟的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42(10): 979–982. [ZHANG Wei, WAN Qiaofeng, MA Rui, et al. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharides on the proliferation, antigenic phagocytosis and maturation of DC2.4[J]. *Journal of Ningxia Medical University*, 2020, 42(10): 979–982.]
- [38] LIN Y L, LIANG Y C, LEE S S, et al. Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* induced activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells by the NF-kappa-B and p38

- mitogen-activated protein kinase pathways[J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(2): 533–543.
- [39] 张婷. 灰树花多糖调节动物疾病模型体内免疫功能的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020. [ZHANG Ting. Study on the regulation of immune function in animal disease model by polysaccharide from *Grifola officinalis* [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2020.]
- [40] SHIN M S, HWANG S H, YOON T J, et al. Polysaccharides from ginseng leaves inhibit tumor metastasis via macrophage and NK cell activation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 103: 1327–1333.
- [41] BI S, JING Y, ZHOU Q, et al. Structural elucidation and immunostimulatory activity of a new polysaccharide from *Cordyceps militaris*[J]. *Food Funct*, 2018, 9(1): 279–293.
- [42] 许远征, 鹿红利, 李洪影, 等. 山药多糖对肿瘤小鼠的抗肿瘤作用和免疫调节作用的研究[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(9): 8–10, 5. [XU Yuanzheng, PANG Hongli, LI Hongying, et al. Research on anti-tumor and immunomodulatory effects of yam polysaccharides on tumor mice[J]. *Journal of Medical Forum*, 2020, 41(9): 8–10, 5.]
- [43] 宫春宇, 邢悦, 单佳明. 龙须菜超滤多糖 GCpF1 的离子层析分离及生物活性研究[J]. 粮食与油脂, 2020, 33(1): 91–93. [GONG Chunyu, XING Yue, SHAN Jiaming. The isolation by ion chromatography and bioactivity of polysaccharide GCpF1, extracted from *Gracilaria lemaneiformis* by ultra-filtration[J]. *Grains and Oils*, 2020, 33(1): 91–93.]
- [44] REN L, ZHANG J, ZHANG T. Immunomodulatory activities of polysaccharides from *Ganoderma* on immune effector cells[J]. *Food Chem*, 2021, 340: 127–933.
- [45] HE X, LI X, LIU B, et al. Down-regulation of Treg cells and up-regulation of TH1/TH2 cytokine ratio were induced by polysaccharide from *Radix Glycyrrhizae* in H22 hepatocarcinoma bearing mice[J]. *Molecules*, 2011, 16(10): 8343–8352.
- [46] 金阳, 葛金环, 刘思琦, 等. 当归多糖的化学结构、药理作用及构效关系研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(2): 69–77. [JIN Yang, GE Jinhuan, LIU Siqu, et al. Advances in chemical structure, pharmacological action and structure-activity relationship of angelica polysaccharide[J]. *Information on TCM*, 2022, 39(2): 69–77.]
- [47] 黄辉, 周扬, 平键, 等. Th1/Th2 细胞平衡与纤维增生性疾病的相关性[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 883–886. [HUANG Hui, ZHOU Yang, PING Jian, et al. Research advances in Th1/Th2 balance and fibrotic diseases[J]. *Journal of Clinical Hepatobiliary Disease*, 2019, 35(4): 883–886.]
- [48] 梁桂林, 邱胜卫, 罗毅, 等. 人参多糖注射液对非小细胞肺癌患者生活质量及 Th1/Th2 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(27): 3054–3057. [LIANG Guilin, QIU Shengwei, LUO Yi, et al. Effects of ginseng polysaccharide injection on quality of life and Th1/Th2 in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Modern Integrated Chinese and Western Medicine*, 2020, 29(27): 3054–3057.]
- [49] PASTUSHENKO I, BRISEBARRE A, SIFRIM A, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT[J]. *Nature*, 2018, 556(7702): 463–468.
- [50] 张颖, 王淳, 于丹, 等. 黄芪多糖抑制肺腺癌 A549/DDP 细胞移植瘤裸鼠 EMT 改善顺铂耐药的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 79–85. [ZHANG Ying, WANG Chun, YU Dan, et al. *Astragalus* polysaccharides improve cisplatin resistance by inhibiting EMT of lung adenocarcinoma A549/DDP cells transplanted into nude mice[J]. *Chinese Journal of Experimental Formulae*, 2022, 28(6): 79–85.]
- [51] 白芸, 李永臻, 祁艳娟, 等. 黄芪多糖联合 5-FU 对肝癌 HepG2 细胞 EMT 转化的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 8–15. [BAI Yun, LI Yongzhen, QI Yanjuan, et al. Effect of *Astragalus* polysaccharide combined with 5-FU on the EMT of HepG2 liver cancer cells[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2021, 31(2): 8–15.]
- [52] 魏佳, 张玥, 刘莲, 等. 黄芪多糖逆转吉非替尼获得性耐药肺腺癌细胞的作用研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(1): 1–5. [WEI Jia, ZHANG Yue, LIU Lian, et al. Study on the effect of *Astragalus* polysaccharide on reversion of acquired gefitinib resistant lung adenocarcinoma cells[J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2019, 18(1): 1–5.]
- [53] 邱艳丽, 丁妍, 陈德森. 黄芪多糖对子宫内腺癌裸鼠皮下移植瘤 Wnt 基因转导通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(11): 1145–1148. [QIU Yanli, DING Yan, CHEN Desen. Effects of *Astragalus* polysaccharide on Wnt gene transduction pathway in subcutaneous grafts of human endometrial carcinoma in nude mice[J]. *Journal of Modern Integrated Chinese and Western Medicine*, 2018, 27(11): 1145–1148.]
- [54] 李美龄. 薏米多糖对 A549 细胞的损伤及侵袭转移的影响[D]. 天津: 天津科技大学, 2015. [LI Meiling. Effects of coix polysaccharides on injury, invasion and metastasis of A549 cells[D]. Tianjin: Tianjin University of Science and Technology, 2015.]
- [55] 郑造乾. 红豆杉多糖 PSY-1 的抗肿瘤活性及机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015. [ZHENG Zaoqian. Study on antitumor activity and mechanism of *Taxus chinensis* polysaccharide PSY-1[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015.]
- [56] 辛晓明, 王大伟, 赵娟, 等. 多糖化合物抗肿瘤机制研究进展[J]. 医学综述, 2008(16): 2436–2438. [XIN Xiaoming, WANG Dawei, ZHAO Juan, et al. Progress about anti-tumor mechanism of polysaccharide compounds[J]. *Medical Review*, 2008(16): 2436–2438.]
- [57] 赵澜. 桑黄多糖的抗肿瘤及抗血管生成作用[D]. 上海: 华东师范大学, 2007. [ZHAO Lan. The anti-tumor and anti-angiogenesis effects of polysaccharides isolated from *Phellinus linteus* [D]. Shanghai: East China Normal University, 2007.]
- [58] 任峰. 蒲公英多糖维持机体铁稳态及抗肿瘤的机制与应用[M]. 河南省: 新乡医学院. [REN Feng. Mechanism and application of dandelion polysaccharide in maintaining iron homeostasis and anti-tumor[M]. Henan: Xinxiang Medical University.]
- [59] 周剑, 苏德春, 宋国权. 白术多糖对 H22 肝癌小鼠抗肿瘤作用实验研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(17): 9–10. [ZHOU Jian, SU Dechun, SONG Guoquan. Experimental study on antitumor effect of polysaccharide from *Atractylodes macrocephala* on H22 hepatoma mice[J]. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2015, 11(17): 9–10.]
- [60] JIN W, ZHANG W, LIU G, et al. The structure-activity relationship between polysaccharides from *Sargassum thunbergii* and

- anti-tumor activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(Pt 1): 686–692.
- [61] 景永帅, 程文境, 张钰炜, 等. 姜多糖的提取、结构表征和生物活性研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2021, 42(21): 176–183.
- [JING Yongshuai, CHENG Wenjing, ZHANG Yuwei, et al. Research progress in extraction, structural characterization and biological activity of ginger polysaccharides[J]. *Food Research and Development*, 2021, 42(21): 176–183.]
- [62] 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: 270–275.
- [63] CHEN X, JI H, ZHANG C, et al. Optimization of extraction process from *Taraxacum officinale* polysaccharide and its purification, structural characterization, antioxidant and anti-tumor activity[J]. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 2019, 14(1): 194–206.
- [64] LI H, SU J, JIANG J, et al. Characterization of polysaccharide from *Scutellaria barbata* and its antagonistic effect on the migration and invasion of HT-29 colorectal cancer cells induced by TGF- β 1[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131: 886–895.
- [65] ZHANG T, LIU W, FU C, et al. Structures and anti-melanoma activities of two polysaccharides from *Angelica sinensis* (Oliv.) diels[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 972–981.
- [66] 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: 32–44.
- [67] CHEN J, PANG W, SHI W, et al. Structural elucidation of a novel polysaccharide from *Pseudostellaria heterophylla* and stimulating glucose uptake in cells and distributing in rats by oral[J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1233.
- [68] SUN H, SHI K, QI K, et al. *Pseudostellaria heterophylla* extract polysaccharide H-1-2 suppresses pancreatic cancer by inhibiting hypoxia-induced AG2[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17: 61–69.
- [69] 李世刚, 张永琦, 赵健雄, 等. 红芪多糖体外抗肿瘤活性及构效关系研究[J]. *中药药理与临床*, 2007(6): 35–37. [LI Shigang, ZHANG Yongqi, ZHAO Jianxiong, et al. Study on antitumor activity and structure-activity relationship of *Astragalus* polysaccharide *in vitro*[J]. *Chinese Medicine Pharmacology and Clinic*, 2007(6): 35–37.]
- [70] 魏晨业. 沙棘多糖分离纯化及生物活性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2021. [WEI Chenye. Isolation, purification and biological activity of polysaccharide from *hippophae rhamnoides*[D]. Urumqi: Agricultural University, 2021.]
- [71] NIU J, WANG S, WANG B, et al. Structure and anti-tumor activity of a polysaccharide from *Bletilla ochracea* Schltr[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 1548–1555.
- [72] FU Y, SHI L, DING K. Structure elucidation and anti-tumor activity *in vivo* of a polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) karst[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 141: 693–699.
- [73] WEI Y, WANG L, WANG D, et al. Characterization and anti-tumor activity of a polysaccharide isolated from *Dendrobium officinale* grown in the huoshan county[J]. *Chin Med*, 2018, 13: 47.
- [74] MENG Q, PAN J, LIU Y, et al. Anti-tumour effects of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* and cell-mediated immunity[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1694–1701.
- [75] 谢淳, 肖春, 王涓, 等. 灰树花活性多糖构效关系研究进展[J]. *微生物学通报*: 1–27. [XIE Ting, XIAO Chun, WANG Juan, et al. Advances in structure-activity relationship of polysaccharides from *Grifola frondosa*[J]. *Microbiology Bulletin*: 1–27.]
- [76] 刘子坤, 尹贺, 杨安皓, 等. 紫苏籽多糖分离纯化及抗肿瘤活性[J]. *食品科学*, 2022, 43(15): 158–165. [LIU Zikun, YIN He, YANG Anhao, et al. Separation, purification and anti-tumor activity of a polysaccharide from *Perilla* seed[J]. *Food Science*, 2022, 43(15): 158–165.]
- [77] 史天洁. 红花蜂花粉多糖 APBPC-2 的结构分析、抗肿瘤活性及机制研究[D]. 大理: 大理大学, 2021. [SHI Tianjie. Structure analysis, antitumor activity and mechanism of safflower bee pollen polysaccharide APBPC-2[D]. Dali: Dali university, 2021.]
- [78] SHI S, CHANG M, LIU H, et al. The Structural characteristics of an acidic water-soluble polysaccharide from *Bupleurum chinense* DC and its *in vivo* anti-tumor activity on H22 tumor-bearing mice[J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(6): 1119.
- [79] KWAK B S, HWANG D, LEE S J, et al. Rhamnogalacturonan-I-type polysaccharide purified from broccoli exerts anti-metastatic activities via innate immune cell activation[J]. *J Med Food*, 2019, 22(5): 451–459.
- [80] GUO R, CHEN M, DING Y, et al. Polysaccharides as potential anti-tumor biomacromolecules-A review[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 138–179.
- [81] LIAO D W, CHENG C, LIU J P, et al. Characterization and antitumor activities of polysaccharides obtained from ginger (*Zingiber officinale*) by different extraction methods[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 152: 894–903.
- [82] 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: 81–90.
- [83] 梁杉, 王琨, 刘佩瑶, 等. 山药多糖结构、生物活性及其机制研究进展[J]. *食品科学*, 2022, 43(23): 296–304. [LIANG Shan, WANG Kun, LIU Peiyao, et al. Research progress on structure, biological activity and mechanism of yam polysaccharide[J]. *Food Science*, 2022, 43(23): 296–304.]
- [84] XIE L, SHEN M, HONG Y, et al. Chemical modifications of polysaccharides and their anti-tumor activities[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 229: 115–436.
- [85] WANG F L, JI Y B, YANG B. Sulfated modification, characterization and monosaccharide composition analysis of *Undaria pinnatifida* polysaccharides and anti-tumor activity[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(1): 630–636.
- [86] CHEN Y, YAO F, MING K, et al. Polysaccharides from traditional Chinese medicines: Extraction, purification, modification, and biological activity[J]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1705.
- [87] YANG Y, CHEN J, LEI L, et al. Acetylation of polysaccharide from *Morchella angusticeps* peck enhances its immune activation and anti-inflammatory activities in macrophage RAW264.7 cells

- [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 38–45.
- [88] ZHANG S, ZHANG H, SHI L, et al. Structure features, selenylation modification, and improved anti-tumor activity of a polysaccharide from *Eriobotrya japonica*[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 273: 1184–1196.
- [89] XU Y, WU Y J, SUN P L, et al. Chemically modified polysaccharides: Synthesis, characterization, structure activity relationships of action[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132: 970–977.
- [90] XIAO K J, ZHANG L, LIU X H, et al. *In vitro* anti-tumor effects of chemically modified polysaccharides from cherokee rose fruit[J]. *International Journal of Food Engineering*, 2014, 10(3): 473–479.
- [91] TANG S, WANG T, HUANG C, et al. Sulfated modification of arabinogalactans from *Larix principis-rupprechtii* and their antitumor activities[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 215: 207–212.
- [92] WANG J, BAO A, WANG Q, et al. Sulfation can enhance antitumor activities of artemisia sphaerocephala polysaccharide *in vitro* and *vivo*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt A): 502–511.
- [93] CHU H L, MAO H, FENG W, et al. Effects of sulfated polysaccharide from masson pine (*Pinus massoniana*) pollen on the proliferation and cell cycle of HepG2 cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 55: 104–108.
- [94] 贾俊强, 陈炼, 吴琼英, 等. 化学修饰对蛹虫草多糖体外生物活性的影响[J]. 江苏科技大学学报(自然科学版), 2018, 32(3): 420–425. [JIA Junqiang, CHEN Lian, WU Qiongying, et al. Effect of chemical modification on *in vitro* biological activities of polysaccharides from *Cordyceps militaris*[J]. *Journal of Jiangsu University of Science and Technology (Natural Science Edition)*, 2018, 32(3): 420–425.]
- [95] 宋波, 李小莲, 吴一周, 等. 羧甲基茯苓多糖的制备及抗肿瘤活性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1328–1332. [SONG Bo, LI Xiaolian, WU Yizhou, et al. Study on preparation and anti-tumor activity of carboxymethylpachymaran[J]. *Chinese Modern Applied Pharmacy*, 2019, 36(11): 1328–1332.]
- [96] 牛庆川. 马齿苋多糖的羧甲基修饰及抗肿瘤活性的研究[D]. 南昌: 江西科技师范大学, 2020. [NIU Qingchuan. Study on the carboxymethyl modification and antitumor activity of polysaccharide from natural *Portulaca oleracea* L.[D]. Nanchang: Jiangxi Science and Technology Normal University, 2020.]
- [97] LI J, SHANG W, SI X, et al. Carboxymethylation of corn bran polysaccharide and its bioactive property[J]. *International Journal of Food Science & Technology*, 2017, 52(5): 1176–1184.
- [98] 南征. 杏鲍菇多糖的化学修饰及体外生物活性研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2014. [NAN Zheng. Study on chemical modification and biological activity of *Pleurotus eryngii* polysaccharide *in vitro*[D]. Xian: Shaanxi Normal University, 2014.]
- [99] GAO P, BIAN J, XU S, et al. Structural features, selenization modification, antioxidant and anti-tumor effects of polysaccharides from alfalfa roots[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 149: 207–214.
- [100] LIU S, HU J, LI M, et al. The role of Se content in improving anti-tumor activities and its potential mechanism for selenized *Artemisia sphaerocephala* polysaccharides[J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 2058–2074.
- [101] 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 Ruixin, ZHANG Yanhua, ZHOU Yingchun, et al. Research progress on chemical structure and pharmacological action of polysaccharides from traditional Chinese medicine[J]. *Heilongjiang Traditional Chinese Medicine*, 2018, 47(1): 88–89.]
- [102] 边亮, 陈华国, 周欣. 植物多糖的抗肿瘤活性研究进展[J]. 食品科学, 2020, 41(7): 275–282. [BIAN Liang, CHEN Huaguo, ZHOU Xin. Recent advances in understanding the antitumor activity of polysaccharides from plants[J]. *Food Science*, 2020, 41(7): 275–282.]
- [103] 尚京迎. 竹荪三螺旋多糖的免疫调节活性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2016. [SHANG Jingying. Study on the immunomodulatory activity of the triple helical polysaccharide from *Dictyophora indusiata*[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2016.]
- [104] WANG X, ZHANG L. Physicochemical properties and anti-tumor activities for sulfated derivatives of lentinan[J]. *Carbohydr Res*, 2009, 344(16): 2209–2216.
- [105] MAEDA Y Y, HAMURO J, CHIHARA G. The mechanisms of action of anti-tumour polysaccharides. I. the effects of anti-lymphocyte serum on the anti-tumour activity of lentinan[J]. *International Journal of Cancer*, 1971, 8(1): 41–46.