



黄芪多糖的抗肿瘤作用机制研究进展*

李瑞¹, 王宇^{2△}

1 陕西中医药大学第二临床医学院, 陕西 咸阳 712046; 2 陕西中医药大学医学科研实验中心

[摘要] 综述近几年黄芪多糖(astragalus polysaccharides, APS)的多种抗肿瘤机制研究进展, 指出APS在肺癌、乳腺癌、头颈部肿瘤等肿瘤的增殖、凋亡、生长和转移等致癌过程中起重要作用, 而且APS协同化疗药物的疗效优于单纯用药, 但其联合机制还有待研究, 同时APS的抗癌作用多随浓度和时间的增加而增加, 用于临床患者的剂量和时间还有待明确。

[关键词] 肿瘤; 黄芪多糖; 作用机制; 综述

[中图分类号] R285.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)09-0150-05

Research Progress of Anti-tumor Mechanism of Astragalus Polysaccharide

LI Rui¹, WANG Yu^{2△}

1 The Second Clinical Medical School of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2 Medical Research and Experimental Center of Shaanxi University of Chinese Medicine

Abstract Astragalus polysaccharide (APS) has played an important role in the proliferation, apoptosis, growth and metastasis of tumor including lung cancer, breast cancer, head and neck cancer by reviewing research progress on diversified anti-cancer mechanisms of APS in the recent years, and synergistic effects between APS and chemotherapy drugs are superior to these of single use of herbs, however, its combination mechanism needs to be studied, meanwhile, anti-tumor action of APS enhanced with the increase of its concentration and time, the dosage and duration of use in clinical patients remains to be determined.

Keywords tumor; astragalus polysaccharide; mechanism; review

黄芪作为一种历史悠久且临床应用具有多重

功效的补气中药, 含有多糖、皂苷类、黄酮类等化学

- 杂志, 2019, 54(12):920.
- [29] 杨雪军, 刘飞, 吴中平. 麻黄连翘赤小豆汤治疗IgA肾病大鼠的实验研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(3):76-79.
- [30] 伊凤城. 分析麻黄连翘赤小豆汤及其加减方治疗急性肾小球肾炎的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(1):167.
- [31] 万国平. 麻黄连翘赤小豆汤及其加减方治疗急性肾小球肾炎的临床疗效[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(32):182-188.
- [32] 安海英, 白永利. 麻黄连翘赤小豆汤治疗小儿急性肾小球肾炎34例[J]. 西部中医药, 2019, 32(10):58-60.
- [33] 赵方方, 杨茗橘, 吴昕怡, 等. 病证结合治疗高尿酸血症[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(12):27-29.
- [34] 黄丽, 张兴儒, 项敏泓, 等. 麻黄连翘赤小豆汤治疗高尿酸血症临床经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(2):86-88.
- [35] 焦锐. 麻黄连翘赤小豆汤治疗痛风[J]. 山西中医学院学报, 2015, 16(2):65-66.
- [36] 刘美娟, 杨晓丹, 吴中平. 麻黄连翘赤小豆汤证当属重症黄疸[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9):2218-2219.
- [37] 刘翔, 廖雪梅, 张蓓. 麻黄连翘赤小豆汤对 α -萘异硫氰酸酯诱导大鼠胆汁淤积性肝损伤的防护作用[J]. 中国药业, 2020, 29(1):32-36.
- [38] YI Y X, DING Y, ZHANG Y, et al. Yinchenhao decoction ameliorates alpha-naphthylisothiocyanate induced intrahepatic cholestasis in rats by regulating phase II metabolic enzymes and transporters [J]. Front Pharmacol, 2018, 9:510.
- [39] 陈儒康, 张美恒, 郭静. 中医药治疗糖尿病皮肤瘙痒症研究进展[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(6):185-186.
- [40] 马喜桃, 王小兵, 李明权. 李明权经方新用验案举隅[J]. 国医论坛, 2019, 34(1):9-10.
- [41] 王丽娜, 王邦才. 王邦才运用麻黄连翘赤小豆汤经验[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6):2413-2415.
- [42] 赵俐. 麻黄连翘赤小豆汤加味治疗妇科湿热带下病临床疗效观察[J]. 中西医结合研究, 2015, 7(5):258-259.

收稿日期: 2022-04-17

*基金项目: 国家自然科学基金(81603518); 陕西省中医药管理局科研立项课题(2019-ZZ-JC006)。

作者简介: 刘伊莎(1992—), 女, 硕士学位, 医师。研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病的基础与临床。

△通讯作者: 李耀辉(1971—), 男, 博士学位, 硕士研究生导师, 主任医师。研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病的基础与临床。

成分。黄芪多糖(astragalus polysaccharides, APS)为黄芪的主要化学成分之一,目前已经被分离出30多种,主要分为葡聚糖和杂多糖^[1]。APS具有抗病毒、抗辐射、抗衰老、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性,可促进RNA和蛋白质合成,从而延长细胞寿命。已有许多研究报道了APS在多种肿瘤中发挥抗癌作用,本文综述近几年APS在各种肿瘤中的抗癌机制。

1 APS与肺癌

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,由于其起病隐匿,约70%的患者确诊时已到晚期。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌相关死亡率的85%,转移在NSCLC患者中较常见,早期转移是导致大多数患者死亡的原因^[2]。化疗作为NSCLC的重要治疗手段,找到有效控制NSCLC的化疗药物尤为重要。APS作为近年来NSCLC患者的辅助治疗药物,具有促血管新生和抗炎作用,且对各器官均有保护作用^[3]。于海艳等^[4]收集783例NSCLC患者,最终纳入9个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),采用Meta分析方法系统评价了注射用APS联合放、化疗作为NSCLC患者辅助治疗的有效性和安全性,结果表明APS联合放、化疗可提高患者免疫力,增强治疗效果,减少不良反应,其疗效优于单纯放、化疗。

大量研究显示,APS的抗癌机制涉及一系列复杂的调控过程,而不是某种单一机制。尽管APS的研究机制尚未阐明,但已有研究表明APS的抗癌机制可能与其诱导肿瘤细胞凋亡有关。李蓉^[5]研究证实,APS可抑制人肺癌A549细胞增殖及促进细胞凋亡。应用流式细胞术检测经APS处理48 h后的人肺癌A549细胞,发现APS可阻滞肿瘤细胞于G₁期,延缓肿瘤细胞周期进程,且与顺铂联用后肿瘤细胞的G₁和S期均受到阻滞,两药联合使用后效果增加。ZHANG YM等^[6]经体外研究发现APS对A549肺癌细胞诱导的骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSC)的细胞增殖和形态变化具有保护作用,APS可逆转A549肺癌细胞和BMSC共同培养中的细胞异常形态变化,减少细胞增殖并促进细胞周期停滞。这些作用可能与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路及p53、Caspase-3、乙酰化H4K5、乙酰化H4K8和乙酰化H3K9调节有关。金安粉是由APS组成的复方中药,有研究发现

其能诱导人肺癌A549细胞发生凋亡,机制可能是上调Caspase-3表达,下调Survivin蛋白表达^[7]。

近些年研究发现炎症细胞包括巨噬细胞(Macrophages)、树突状细胞(dendritic cells, DC)和细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)通过直接或间接作用影响肿瘤微环境平衡,调节肿瘤细胞增殖、血管生成和转移^[8]。巨噬细胞的不同表型决定了其在肿瘤生长中的作用,M1表型巨噬细胞可抑制肿瘤生长,M2表型巨噬细胞可促进肿瘤生长。BAMODU OA等^[8]证实APS增强了NSCLC患者巨噬细胞由M2表型向M1表型极化,激活树突状细胞促进DC功能成熟以及加强T细胞介导的抗癌免疫反应。ZHAO L等^[9]发现APS能够抑制小鼠Lewis肺癌的生长及转移,改善免疫器官功能,抑制癌细胞中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)的表达,并具有量效关系。Notch蛋白是一种参与转录调控的跨膜受体,已被证实具有调节细胞增殖、凋亡和分化的作用。WEI W等^[10]从黄芪中分离出一种名为RAP的多糖,能够诱导巨噬细胞中SOCS3基因表达,经RAP处理的巨噬细胞降低了生长肿瘤的重量和体积,具有肿瘤抑制作用,其作用机制可能为RAP刺激Notch信号通路的激活从而促进M1极化,而Notch信号通路可通过SOCS3来改变巨噬细胞表型。近些年,促炎性细胞因子被越来越多研究者证实与晚期癌症患者的疼痛、疲劳、认知功能障碍等相关。HUANG WC等^[11]在23个有转移的癌症患者双盲随机对照试验中发现经APS注射液治疗,患者的总体生活质量得到改善的同时,降低了主要促炎细胞因子[白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、IL-12、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)]水平,表明APS可通过下调炎症级联反应,降低其相关信号调节,有效改善晚期癌症患者生活质量。

研究显示,许多癌基因或抑癌基因参与了细胞周期调控。APS还可下调NF- κ B等凋亡相关信号分子表达,抑制NF- κ B活性,从而促进人肺癌细胞A549凋亡。同样,APS还能通过抑制细胞自身的自噬机制起到抗肿瘤作用,这可能与其下调PI3K/Akt信号通路的自噬作用有关。PI3K-Akt-mTOR是癌症中重要的3种主要信号通路之一,被认为是治

疗失败、肿瘤复发、转移的根源。王雪林等^[12]采用黄嘌呤氧化酶作用人肺癌 A549 细胞 24 h 来建立自噬模型,发现 APS 可能通过降低 LC3B 表达干扰自噬小泡形成双层膜,降低 PI3K 蛋白表达,从而阻断自噬小泡进入溶酶体,抑制癌细胞自噬程度。APS 还可上调 Akt 蛋白表达,可能是 PI3K 蛋白表达降低减弱了其下游 AKT 蛋白活化。表明 APS 能下调 PI3K/Akt 信号通路,使人肺癌 A549 细胞处在缺氧和营养缺乏环境,为肺癌的治疗提供了潜在靶点。ZHOU Y 等^[13]发现 APS 结合 10-羟基喜树碱(10-hydroxycamptothecin, HCPT)通过 MAP4K3/mTOR 信号通路抑制 NSCLC 的转移,表明 MAP4K3 可能为 NSCLC 治疗的另一个潜在靶点。

2 APS 与乳腺癌

乳腺癌是危害全球女性最常见的恶性肿瘤之一。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC) 占有乳腺癌的 10%~20%,与其他乳腺癌亚型相比,其恶性程度最高,预后最差^[14]。虽然许多研究为其发病机制和治疗策略提供了帮助,但 TNBC 的发病率和死亡率依然居高不下。化疗药物治疗的副作用和耐药性严重限制了 TNBC 的治疗效果。因此,更有效、更安全的药物对于改善 TNBC 患者的预后和生存质量显得尤为重要。APS 通过诱导肿瘤细胞发生凋亡,从而影响 TNBC 的发展。LIU C 等^[15]的体外研究结果证实,APS 能有效减少 TNBC 肿瘤细胞活性,减少肿瘤细胞的侵袭,加速人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡,进而以剂量依赖的方式对抗 TNBC 症状。LIU C 等^[16]利用 TCGA(the cancer genome atlas)疾病数据和分子靶标数据证实 APS 对乳腺癌的干预可能通过调节细胞分裂周期蛋白 6(Cdc6)、细胞周期蛋白 B1(CyclinB1, CCNB1)和 p53 来实现。此外,谷俊朝等^[17]经体内实验发现 APS 可以有效增加乳腺癌荷瘤小鼠淋巴细胞的免疫活性,抑制肿瘤血管的生成并减少癌细胞中热休克蛋白 70(Heat Shock Protein 70, HSP70)和 Bcl-2 的表达水平,从而抑制乳腺癌肿瘤的生长。LI W 等^[18]发现,APS 可以激活巨噬细胞释放 NO 和 TNF- α ,诱导肿瘤细胞发生凋亡,从而直接阻断癌细胞的生长。张虹等^[19]发现,APS 对人乳腺癌细胞的抑制作用可能与诱导细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期有关,且抑制作用呈量效关系。谢荣丹^[20]建立人乳腺癌裸鼠移植瘤模型,并将其分为 3 组(模型组、APS 低剂量组、APS 高剂量组),另将一组正常裸鼠设为正常组,连续 21 天灌胃给药,结果显示,APS 干预后乳腺癌裸鼠移

植瘤体的质量和体积与模型组比较均显著减小,肿瘤组织细胞发生明显凋亡,未见肝、肺组织有肿瘤细胞转移,癌细胞中 Bcl-2 蛋白表达量减少, Bax、Caspase-9 及 Caspase-7 蛋白表达量增加。同时,APS 干预组的脾指数与模型组相比有所增加,且与正常组相比无明显差异,而脾指数在一定程度上反映了机体的免疫水平,反映出 APS 可有效减缓机体炎症反应,抑制肿瘤生长。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)是一类跨膜蛋白,在天然免疫中发挥重要作用。ZHOU L^[21]的研究表明 APS 可通过 TLR4 激活 TLR4-MyD88 依赖型信号通路,激活 TRAF-6、NF- κ B 和 AP-1 等关键节点,促进 IL-6 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 的生成从而发挥 APS 的免疫调节作用,可显著改善乳腺癌患者的生活质量。APS 还可能作用于 PIK3CG/Akt/Bcl-2 途径。有研究表明^[22],Caspase-9 和 Bax 在 TNBC 患者癌细胞中呈现低表达,而 Bcl-2 呈现高表达。APS 可通过上调 Bax、Caspase-7、Caspase-9 表达,同时下调 Bcl-2 表达,参与线粒体凋亡途径促进乳腺癌肿瘤细胞的凋亡,为乳腺癌的临床治疗提供了新思路。

3 APS 与头颈部肿瘤

头颈部是恶性肿瘤的好发部位之一,且头颈部涉及较多的重要器官,故手术方案常常受到限制。适形调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)作为目前头颈部肿瘤患者的常用治疗手段,与传统放疗相比可控制放疗的剂量分布,并最大程度保护正常组织,但 IMRT 引起的毒副作用仍然不可避免。已被证实 APS 可以改善 IMRT 所引起的免疫功能下降,减少患者毒副反应,从而提高患者生存质量^[23]。同时,APS 注射液联合替吉奥在头颈部肿瘤的放疗中可起到增效作用,提高患者总缓解率,增强患者免疫,减轻毒副作用,使患者明显受益^[24]。ZHOU Z 等^[25]评估了 APS 对鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)细胞的抗肿瘤和化学增敏活性,并探讨了其潜在机制。结果表明,不同浓度的 APS 在体内、体外均对鼻咽癌细胞有明显的抑制作用,能显著增强了顺铂的抗增殖和凋亡作用,上调 Bax/Bcl-2 比值和 Caspases 的表达可能为其机制之一。石丰榕等^[26]发现注射用 APS 对人鼻咽癌细胞株 CNE-2 的生长有明显抑制作用,可诱导 CNE-2 细胞发生自噬,其机制可能是上调 Beclin-1 基因的表达。上述结果为 APS 的临床应用提供了更多可能。

4 APS对其他肿瘤的抑制作用

越来越多的证据表明,APS对其他肿瘤同样具有促进癌细胞凋亡,抑制细胞增殖的作用。数据表明miRNA-27a参与了APS对卵巢癌(ovarian cancer, OC)细胞的抗癌作用。GUO Y等^[27]研究证实APS可在体外通过靶向调节抑癌基因FBXW7抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡。其机制可能为APS通过下调miRNA-27a表达,从而上调FBXW7表达,最终抑制了卵巢癌细胞的增殖并诱导了其凋亡。YU J等^[28]发现APS可以抑制人胃癌MGC-803细胞的增殖,其机制可能是通过阻滞细胞于S期并诱导线粒体凋亡途径来促进细胞凋亡,这可能与细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的累积, Bax/Bcl-2比值的增加, 细胞色素c的释放, 激活Caspase-9/-3的表达以及DNA修复酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)的裂解有关。另外, APS还能诱导人肝癌细胞HepG2发生凋亡, 可能是通过抑制MAPK信号通路, 下调ERK1/2的表达^[29]。此外, APS还可上调HepG2中Bax的表达, 下调Bcl-2的表达, 促进Caspase-9、Caspase-3的表达, 从而使癌细胞发生凋亡^[30]。CHU Y C等^[31]发现APS可上调miR-133a, 诱导JNK途径从而发生失活, 抑制骨肉瘤MG63细胞的增殖、迁移和侵袭, 同时诱导其凋亡。刘美平^[32]经实验得出APS可调控p53、Bcl-2、Bax的表达, 从而调控子宫肌瘤模型大鼠性激素水平, 促进癌细胞凋亡, 阻滞细胞周期。这些结果进一步完善了APS的抗癌机制。

5 APS的其他抗癌机制

由于天然药材往往是多靶向调节, 因此APS的具体作用机制至今尚未阐明。许多学者在过去十几年间证实了APS有许多生物活性, 包括抗炎、抗氧化、抗病毒和免疫调节等作用。近年来, 研究者们研究集中在APS的抗癌活性。研究发现, APS在多种实体瘤中均发挥了抑制作用, 其作用机制多为诱导肿瘤细胞发生凋亡、阻滞细胞于某一周期、免疫调节等。活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)参与多种细胞的存活、增殖、凋亡和迁移, 低ROS浓度可以促进细胞存活, 而过量的ROS容易引起DNA损伤并诱导细胞凋亡。临床证实, APS的抗氧化能力, 可清除细胞内氧化应激所产生的ROS、活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)等, 减少高浓度的自由基对DNA、蛋白质和脂质等的损害, 从而减少细胞发生癌变^[33]。此外, APS还能通过红细胞免疫发挥其抗癌活性。红细胞表面补体受体(complement receptor 1,

CR1)能黏附循环免疫复合物来发挥携带、运输及清除的作用, 有效减缓癌细胞的血行传播, 从而抑制肿瘤的扩散与转移。研究发现^[34], APS可提高红细胞表面CR1的数量同时间接促进T淋巴细胞的增殖活性, 有效提高机体细胞免疫功能, 发挥抗癌活性。廖大忠^[35]还发现APS可以促进淋巴细胞的增殖和IFN- γ 的分泌, 这可能是APS抗肿瘤的药理机制之一。

6 问题与展望

APS作为一种天然中药单体, 经过大量科学研究, 其药理作用逐步清晰, 例如抗病毒、抗辐射、抗衰老、抗氧化、抗肿瘤等作用。近年来由于肿瘤严重威胁了人类健康, 单一的治疗往往难以达到良好治疗效果, APS作为肿瘤的一种辅助治疗药物, 其抗肿瘤机制也得到了更多关注。目前, 对APS的抗癌机制的研究大多停留在离体细胞或动物实验, 用于人体的研究大多利用的是APS的协同抗癌作用, 需要联合其他治疗, 虽然APS协同化疗药物的疗效优于单纯用药, 但其联合机制还有待研究。且APS的抗癌作用多随浓度和时间的增加而增加, 用于临床患者的剂量和时间还有待明确。随着对中药的不断深入研究, APS等中药单体必将成为更多研究者的努力方向。

参考文献

- [1] GUO Z Z, LOU Y M, KONG M Y, et al. A Systematic review of phytochemistry, pharmacology and pharmacokinetics on astragali radix: implications for astragali radix as a personalized medicine[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6):1463.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] AU YEUNG K K, HAN Q B, KO J K. Astragalus membranaceus: a review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers[J]. Am J Chin Med, 2016, 44(1):1-22.
- [4] 于海艳, 陈高峰. 注射用黄芪多糖辅助治疗非小细胞肺癌的Meta分析[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(2): 295-298.
- [5] 李蓉. 黄芪多糖联合顺铂对人肺腺癌A549细胞增殖的抑制作用及对Bax、Bcl-2、Caspase-3的影响[D]. 南华大学, 2015.
- [6] ZHANG Y M, LIU Y Q, LIU D L, et al. The effects of astragalus polysaccharide on bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation and morphology induced by A549 lung cancer cells[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:4110-4121.
- [7] 李蓉, 谭小武. 黄芪多糖诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究进展[J]. 中国现代中药, 2015, 17(6):627-629.
- [8] BAMODU O A, KUO K T, WANG C H, et al. Astragalus polysaccharides (PG2) enhances the M1 polarization of macrophages, functional maturation of dendritic cells, and t cell-mediated anticancer immune respo-

- nses in patients with lung cancer[J]. *Nutrients*, 2019,11(10):2264.
- [9] ZHAO L C,ZHONG Y T,LIANG J,et al.Effect of astragalus polysaccharide on the expression of VEGF and EGFR in mice with Lewis transplantable lung cancer[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*,2019,29(4):392-394.
- [10] 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.
- [11] HUANG W C,KUO K T,BAMODU O A,et al.Astragalus polysaccharide (PG2) ameliorates cancer symptom clusters,as well as improves quality of life in patients with metastatic disease,through modulation of the inflammatory cascade [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(8):1054.
- [12] 王雪林,李杨,刘丹,等. 黄芪多糖对黄嘌呤氧化酶诱导的肺癌 A549 细胞自噬及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. *中国药理学通报*,2019,35(12):1676-1680.
- [13] ZHOU Y,HONG T,TONG L,et al.Astragalus polysaccharide combined with 10-hydroxycamptothecin inhibits metastasis in non-small cell lung carcinoma cell lines via the MAP4K3/mTOR signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*,2018,42(6):3093-3104.
- [14] BIANCHINI G,BALCO J M,MAYER I A,et al.Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016,13(11):674-690.
- [15] LIU C,WANG K J,ZHUANG J,et al.The modulatory properties of Astragalus membranaceus treatment on triple-negative breast cancer: an integrated pharmacological method [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1171.
- [16] LIU C,LI H,WANG K,et al.Identifying the antiproliferative effect of astragaluspolysaccharides on breast cancer: coupling network pharmacology with targetable screening from The Cancer Genome Atlas[J]. *Front Oncol*,2019,9:368.
- [17] 谷俊朝,余微波,王宇,等. 黄芪多糖对 TA2 小鼠乳腺癌 MA-891 移植瘤生长及 HSP70 表达的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2006,13(20):1534-1537.
- [18] LI W F,SONG K D,WANG S P,et al.Anti-tumor potential of astragalus polysaccharides on breast cancer cell line mediated by macrophage activation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*,2019,98:685-695.
- [19] 张虹,季有波,孙晓琪,等. 黄芪多糖对乳腺癌细胞抑制作用实验研究[J]. *中国社区医师*,2017,33(36):9-10.
- [20] 谢荣丹. 黄芪多糖对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 裸鼠移植瘤生长抑制作用的研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2019.
- [21] ZHOU L J,LIU Z J,WANG Z X,et al.Astragalus polysaccharides exerts immunomodulatory effects via TLR4-mediated MyD88-dependent signaling pathway in vitro and in vivo[J]. *Sci Rep*,2017,7:44822.
- [22] 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.
- [23] 林玉宗. 适形调强放射治疗联合黄芪多糖注射液对头颈部肿瘤的效果[J]. *实用中西医结合临床*,2018,18(4):159-160.
- [24] 吴仁瑞,钟琼,汪琛. 替吉奥与黄芪多糖注射液联合用于头颈部肿瘤放疗的增效作用[J]. *河北医学*,2019,25(6):1023-1027.
- [25] ZHOU Z,MENG M H,NI H F.Chemosensitizing effect of astragalus polysaccharides on nasopharyngeal carcinoma cells by inducing apoptosis and modulating expression of Bax/Bcl-2 ratio and caspases[J]. *Med Sci Monit*,2017,23:462-469.
- [26] 石丰榕,郑青平,罗展雄,等. 注射用黄芪多糖体外诱导人鼻咽癌 CNE-2 细胞自噬及其机制[J]. *实用医学杂志*, 2017,33(8):1199-1201.
- [27] GUO Y L,ZHANG Z X,WANG Z X,et al.Astragalus polysaccharides inhibit ovarian cancer cell growth via microRNA-27a/FBXW7 signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2020,40(3):BSR20193396.
- [28] YU J,JI H Y,DONG X D,et al.Apoptosis of human gastric carcinoma MGC-803 cells induced by a novel Astragalus membranaceus polysaccharide via intrinsic mitochondrial pathways[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019,126:811-819.
- [29] 王宏艳. ERK1/2 在黄芪多糖促进 HepG2 细胞凋亡中的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*,2012,18(7):235-238.
- [30] LEE K Y,JEON Y J.Macrophage activation by polysaccharide isolated from astragalus membranaceus[J]. *Int Immunopharmacol*,2005,5(7-8):1225-1233.
- [31] CHU Y C,FANG Y,CHI J W,et al.Astragalus polysaccharides decrease proliferation,migration,and invasion but increase apoptosis of human osteosarcoma cells by up-regulation of microRNA-133a [J]. *Braz J Med Biol Res*,2018,51(12):e7665.
- [32] 刘美平. 黄芪多糖对子宫肌瘤模型大鼠肿瘤组织的抑制作用[J]. *现代食品科技*,2019,35(10):32-37.
- [33] PU X Y,FAN W B,YU S,et al.Polysaccharides from Angelica and Astragalus exert hepatoprotective effects against carbon-tetrachloride-induced intoxication in mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015,93(1):39-43.
- [34] 尹伟,马骞,姜俊兵,等. 黄芪多糖对红细胞调控 T 淋巴细胞增殖的影响[J]. *动物医学进展*,2015,36(11):53-58.
- [35] 廖大忠. 黄芪多糖诱导淋巴细胞增殖及肿瘤细胞杀伤作用的研究[J]. *四川中医*,2019,37(11):58-60.

收稿日期:2022-04-01

*基金项目:国家自然科学基金(81402344);陕西省自然科学基金研究计划(2015JQ8308);陕西省青年科技新星项目(2018KJXX-096);陕西省教育厅科学研究计划(自然科学专项)(16JK1221)。

作者简介:李瑞(1997—),女,在读硕士研究生。研究方向:耳鼻喉。

△通讯作者:王宇(1982—),男,博士学位,教授。研究方向:肿瘤分子遗传学。