

多糖类成分抗胰腺癌作用机制的研究进展^Δ

刘光宇^{1,2*}, 王琦^{1,3}, 苏玲^{1,3#}(1. 吉林农业大学食药菌教育部工程研究中心, 长春 130118; 2. 吉林农业大学中药材学院, 长春 130118; 3. 吉林农业大学植物保护学院, 长春 130118)

中图分类号 R965;O629.12 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)01-0111-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.01.22



摘要 多糖是公认的免疫调节剂,已被证实对多种癌细胞具有抑制作用,具有开发为抗癌药物的潜力。胰腺癌作为病死率最高的癌症之一,长期采用化疗药物治疗,易产生免疫缺陷、疲劳、神经系统病变等多种副作用。本文总结了国内外多糖类成分抗胰腺癌的研究现状,梳理出多糖类成分可以通过多靶点的作用方式,调控核因子 κ B、Hippo-转录共激活因子相关蛋白、整合素等相关信号通路,诱导癌细胞凋亡、自噬,抑制癌细胞增殖、迁移与侵袭,调控癌细胞周期,从而发挥抗胰腺癌的作用。

关键词 多糖;胰腺癌;作用机制

Research progress on the effect mechanism of polysaccharides against pancreatic cancer

LIU Guangyu^{1,2}, WANG Qi^{1,3}, SU Ling^{1,3}(1. Engineering Research Center of Chinese Ministry of Education for Edible and Medicinal Fungi, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China; 2. College of Chinese Materia Medica, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China; 3. College of Plant Protection, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

ABSTRACT Polysaccharide is a recognized immunomodulator that has been shown to have inhibitory effects on a variety of cancer cells and has the potential to be developed as an anti-cancer drug. Pancreatic cancer, one of the cancers with the highest mortality rate, is treated with long-term chemotherapeutic drugs and is prone to a variety of side effects such as immune deficiency, fatigue, and neurological lesions. The polysaccharide anti-pancreatic cancer research landscape both domestically and internationally is summarized in this publication. By regulating nuclear factor- κ B, Hippo-Yes-associated protein, integrin and other signaling pathways, polysaccharide components play an anti-pancreatic cancer role by multi-target ways, such as inducing apoptosis and autophagy, inhibiting proliferation, migration and invasion of cancer cells, and regulating the cancer cell cycle.

KEYWORDS polysaccharide; pancreatic cancer; effect mechanism

胰腺癌作为一种发病率逐年上升的恶性肿瘤,隐匿性强,一般在病程进入晚期时方才确诊,因此治愈率低,在全球癌症病死率中排名第7位,患者5年生存率为9%^[1]。在我国,胰腺癌的病死率位居癌症病死率第6位,且患者5年生存率低于癌症患者平均水平,仅为7.2%^[2]。由于胰腺癌隐匿性强且转移性高,80%~85%的患者在确诊时已经失去手术机会^[3]。化疗是转移性胰腺癌的主要治疗手段,但常见的化疗药物存在心、肝、肾毒性和过敏反应等副作用,且耐药性会使疗效降低。近年来,天然产物及其衍生物以低毒、高效的特性受到广泛关注,

逐渐成为治疗癌症的潜在药物。

多糖是一类高分子聚合物,通常由10个及以上的单糖基通过 $\alpha(1,4)$ 、 $\alpha(1,2)$ 、 $\beta(1,3)$ 和 $\beta(1,6)$ 等糖苷键聚合、脱水形成,分子量分布跨度较大,几千至数百万均有存在,其作为药用活性成分普遍存在于各种天然产物中。目前,已有100余种多糖被证实具有抑制肿瘤细胞生长的活性^[4],这些多糖对机体无副作用,且与化疗药物联用可减缓后者所致的机体免疫抑制效应。近年来,国内外学者已陆续开展多项多糖类成分抗胰腺癌的相关研究。基于此,本课题组通过整理国内外相关文献,系统归纳与总结多糖类成分抗胰腺癌的作用机制,以期为抗胰腺癌药物的研发提供新思路与新方向。

1 多糖类成分抗胰腺癌的作用机制

1.1 诱导胰腺癌细胞凋亡

在癌症发生的过程中,正常细胞转化为癌细胞,而癌细胞可以通过调节多种细胞因子表达来逃避细胞凋

^Δ 基金项目 国家重点研发计划项目(No.2021YFD1600401);国家现代农业技术体系项目(No.CARS-20);灵芝多糖药理活性研究项目(No.横20200061)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药药理学。E-mail: liuguangyu6726@126.com

通信作者 讲师,硕士生导师,博士。研究方向:菌物化学及药理学。E-mail: suling0648@jlau.edu.cn

亡。抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 与促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 在许多肿瘤中均呈高表达状态; 胱天蛋白酶 (Caspases) 与抑癌基因 p53 也是凋亡信号传导通路中的重要成员。远志多糖 RP02-1 可通过调节 Caspase-3、Bax 和 Bcl-2 表达诱导胰腺癌细胞 AsPC-1 和 BxPC-3 凋亡^[5]。云芝多糖 PSK 可通过调控 Bax 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 p21^{WAF/Cip1}, 诱导胰腺癌细胞 PANC-1 凋亡^[6]。牛樟芝多糖可通过线粒体途径促进胰腺癌细胞 BxPC-3 凋亡, 同时改变 Bcl-2 家族蛋白的表达情况, 促进细胞色素 C 释放, 激活 Caspase-9、Caspase-3 和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的蛋白水解, 诱导染色质凝聚和 DNA 片段化^[7]。茯苓多糖在干预胰腺癌细胞 PANC-1 后, 可使细胞中的 Caspase-3、Caspase-9、p53 蛋白水平升高, Bcl-2 蛋白水平降低, 诱导细胞发生变圆缩窄、膜起泡、细胞融合减少、细胞核浓缩而碎裂等典型的凋亡行为^[8]。喜树果实多糖可显著增加胰腺癌细胞 BxPC-3 的收缩百分比, 诱导染色质浓缩、碎片化及凋亡小体的产生^[9]。麦冬多糖 ROH05 的乙酰化物能显著抑制胰腺癌细胞 BxPC-3 和 PANC-1 增殖, 诱导细胞核破碎、皱缩等细胞凋亡现象的发生^[10]。此外, 香菇多糖与吉西他滨联用可增强对胰腺癌细胞 AsPC-1 的抑制作用, 下调凋亡抑制蛋白 survivin 的表达水平, 其联合用药效果优于吉西他滨单药治疗^[11]。

核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是炎症和癌症的关键调节因子, 也是赋予胰腺癌细胞凋亡抗性的关键因素之一^[12]。研究表明, 多糖会干扰 NF- κ B 介导的信号通路, 在肿瘤细胞凋亡中发挥关键作用。黑枸杞多糖 LRP1-S2 在体外和体内对胰腺癌细胞 AsPC-1、BxPC-3 和 PANC-1 均有抑制作用, 其可通过抑制 p38 蛋白及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/NF- κ B 信号通路活性来促进 BxPC-3 细胞凋亡, 进而发挥抗胰腺癌活性^[13]。海胆多糖 SEP 在体内和体外均可通过与 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 结合并上调细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 蛋白表达和 NF- κ B 磷酸化来激活自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞, 从而有效抑制胰腺癌细胞 SW1990 和 BxPC-3 的生长^[14]。褐藻中分离出的岩藻多糖可激活 Caspases 依赖的内源性和外源性凋亡途径, 抑制 NF- κ B 信号通路, 促进肿瘤抑制因子 p53 的表达, 从而通过靶向 p53/NF- κ B 通路, 诱导胰腺癌细胞 PANC-1 凋亡^[15]。

由上文可知, 多糖类成分主要通过调控 Caspases、细胞凋亡因子 Bax、Bcl-2 以及 NF- κ B 信号通路发挥诱导胰腺癌细胞凋亡的作用。

1.2 诱导胰腺癌细胞自噬

在癌症发展的各个时期, 正常的肿瘤细胞自噬可视为肿瘤抑制, 一旦自噬减少或发生异常就会导致氧化应激的发生, 促进癌症发展。由此, 自噬可分为 4 种主要形式, 即细胞保护性 (细胞存活)、细胞毒性 (细胞死亡)、细胞抑制性 (生长停滞) 和非保护性 (对细胞死亡或存活没有贡献)^[16]。

在蒲公英根部中多糖成分的作用下, 胰腺癌细胞 BxPC-3、PANC-1 的线粒体膜电位明显降低、活性氧含量增加, 进而在死亡前发生自噬^[17]。黄芪多糖可通过上调胰腺癌细胞 AsPC-1 的自噬特异性标志物 MAP1LC3 (LC3) 的表达诱导癌细胞自噬^[18]。芦荟多糖可使胰腺癌细胞 BxPC-3 自噬启动蛋白 1 抗体 (unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 的表达上调, 苜蓿素 1 (Beclin-1)、Bcl-2 的表达下调, 诱导肿瘤细胞产生自噬体或自噬溶酶体, 从而发生自噬, 进而发挥抗癌效果^[19]。远志多糖 RP02-1 可通过干扰 Beclin-1、自噬蛋白 5 (autophagy related 5, Atg5) 和 LC3B 来抑制胰腺癌细胞 BxPC-3 自噬, 从而抑制其生长^[5]。

由上文可知, 自噬可发生在癌症代谢过程的多个组成部分中, 多糖类成分能通过调节自噬因子, 从不同角度靶向自噬及自噬相关途径, 从而达到治疗胰腺癌的目的。

1.3 抑制胰腺癌细胞增殖

癌细胞的快速增殖是癌症迅速恶化的原因之一, 因此对癌细胞增殖的调控可有效抑制癌症的发展。研究发现, 刺参黏多糖可以改善转录共激活因子相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 的磷酸化和细胞核-细胞质易位并抑制下游基因转录, 通过调控 Hippo-YAP 通路来抑制胰腺癌细胞 SW1990 增殖^[20]。杭菊花、怀菊花和亳菊花中分离出的 6 种中性均一多糖均对胰腺癌细胞 PANC-1 具有明显的增殖抑制作用, 其中杭菊花多糖 CMTA0S3 和怀菊花多糖 CMJA0S2 对胰腺癌细胞的抑制率最高 (接近 70%) 且呈现出良好的浓度依赖性, 其作用机制可能与调控 NF- κ B 通路有关^[21]。三七多糖可以通过直接靶向半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、骨形态发生蛋白受体 (bone morphogenetic protein receptors, BMPRs) 并阻断 EGFR/ERK/矮小相关转录因子 1 (runt-related transcription factor 1, Runx1)、BMPR/母亲 DPP 同源物 (mothers against decapentaplegic homologue, SMAD)/DNA 结合抑制因子 3 (inhibitor of DNA binding 3, Id-3)、整合素 (integrin)/黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)/JNK 信号通路而有效抑制胰腺癌细胞 BxPC-3 的生长^[22]。此外, 亮菌多糖 ATPS 可显著增加吉西他滨对胰腺癌细胞 BxPC-3、SW1990 的增殖抑制作用, 其作用机制可能与调控自杀相关因子 (factor associated sui-

cide, Fas)/Fas-L 介导的死亡受体通路和 Bax/Bcl-2 相关的线粒体通路有关^[23]。姬松茸多糖结合硒可以协同改善炎症反应和脂代谢情况,抑制白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6 及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达,从而减缓肿瘤生长^[24]。更多的细胞实验结果显示,天麻多糖、北极海参多糖、忍冬多糖均对胰腺癌细胞 PANC-1 具有抑制作用^[25];玉竹多糖也可增强顺铂对胰腺癌细胞 PANC-1 的抑制作用^[26];泥螺多糖因其具有较强的抗氧化活性,从而表现出对胰腺癌细胞 SW1990 的显著抑制作用^[27]。

由上文可知,多糖类成分能通过靶向 EGFR/ERK/Runx1、BMPR/SMAD/Id-3 等信号通路,且多以浓度依赖形式抑制胰腺癌细胞增殖。

1.4 调控胰腺癌细胞周期

细胞周期包括 G₁、S、G₂、M 4 个时期,细胞正常的分裂、增殖、分化、衰老维持着机体自身的稳定,而癌细胞可逃脱细胞周期的调控,不受限制地分裂、增殖。多糖类成分可通过调节由细胞分裂周期蛋白 (cell division cycle, CDC)、细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 (CDK inhibitor, CKI) 组成的蛋白激酶复合物阻滞胰腺癌细胞周期^[28];激活后的 CDK 抑制剂 p21 和 p27 可通过与调控 G₁ 期的细胞周期蛋白 (Cyclin)-CDK 复合物结合并诱导其失活^[29],同时影响 Cyclin A 的表达,从而抑制 S 期的 DNA 复制。

褐藻多糖可通过调控胰腺癌细胞 PANC-89、PancTu1、PANC-1 的细胞周期抑制剂 p57、TP53INP1、Cyclin E2、E2F 转录因子 1 (recombinant E2F transcription factor 1, E2F1)、增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达,抑制下游细胞周期蛋白 CDC45、CDC7、CDC25A 的表达,诱导细胞周期停滞,从而有效杀死癌细胞^[30]。红花多糖 HH1-1 可降低胰腺癌细胞 BxPC-3 和 AsPC-1 中细胞周期蛋白 Cyclin A2、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和 CDK2 蛋白水平,上调 p21 表达水平,显著增加 S 期细胞比例,从而抑制癌细胞增殖^[31]。玉米须粗多糖 S1 干预胰腺癌细胞 BxPC-3 后,可见癌细胞核皱缩及凋亡小体,该多糖通过阻断 EGFR/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide-3 kinase, PI3K)/Akt/环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 信号通路将细胞周期阻滞在 S 期,从而抑制 BxPC-3 细胞增殖^[32]。姬松茸粗多糖能下调胰腺癌细胞 MIAPaCa-2、PCI-35 的细胞周期促进基因 *Cyclin D1*、*Cyclin A2*、*Cyclin B2* 和 *CDK6* 的表达,诱导 G₀/G₁ 期细胞阻滞及 Caspases 依赖性凋亡,从而抑制胰腺癌细胞增殖^[33]。

由上文可知,多糖类成分可通过调节 CDC、CDK 与

Cyclin 家族细胞因子,将胰腺癌细胞周期阻滞在 S 期,从而发挥抑癌作用。

1.5 抑制胰腺癌细胞迁移与侵袭

癌症转移是恶性肿瘤的特征之一,肿瘤细胞迁移是转移的先决条件,而后发生侵袭与浸润,最终导致转移。胰腺癌是公认的转移性极强的癌症,80%~85% 的患者在确诊时已发生转移^[3]。转移性癌细胞及邻近内皮组织中常观察到基质金属蛋白酶家族 (matrix metalloproteinase, MMPs) 过表达现象。MMPs 能降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中多种蛋白成分,其过表达会破坏基质屏障,使肿瘤细胞能够侵入周围组织和血管^[34]。

褐藻多糖可以下调胰腺癌细胞 PANC-1 中 MMP-2 和 MMP-9 的表达,表现出抑制癌细胞迁移和侵袭的能力^[35]。云芝多糖 PSK 在缺氧条件下以配体非依赖性方式抑制缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 和刺猬 (Hedgehog, Hh) 信号通路,调控下游 MMP-2、MMP-9 表达水平,从而降低胰腺癌细胞 AsPC-1 的侵袭性^[34]。体内和体外实验表明,太子参多糖 H-1-2 可以抑制胰腺癌细胞 PANC-1 中前梯度蛋白 2 (anterior gradient 2, AGR2) 和 HIF-1 α 的表达,并能抑制小鼠体内胰腺癌异种移植瘤的生长^[36]。三七花多糖可抑制骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2) 信号转导,下调 Id-1 表达,从而抑制肿瘤血管生成,进而削弱胰腺癌细胞 BxPC-3 的迁移与侵袭能力^[37]。在胰腺癌细胞 BxPC-3 异种移植小鼠模型中,褐藻中的岩藻依聚糖能抑制肿瘤血管生成,下调磷酸化血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 和血小板-内皮细胞黏附分子 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) 的表达,从而发挥抗癌活性^[38]。黑枸杞多糖 LRP3-S1 可抑制胰腺癌细胞 BxPC-3、PANC-1 和 AsPC-1 增殖,同时通过调控 MAPK 信号通路和抑制 FAK 与 Akt、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的下游磷酸化,从而抑制 BxPC-3 细胞的侵袭性^[39]。此外,黄芪多糖与阿帕替尼联合使用后可显著抑制 MMP-9、Bcl-2 的表达,从而抑制癌细胞迁移能力^[17]。

由上文可知,多糖类成分能调节 MMPs 表达,通过激活 Hh、MAPK 信号通路发挥抑制胰腺癌细胞迁移与侵袭的作用。

综上,不同来源的多糖类成分抗胰腺癌的作用机制如表 1 所示。

2 总结与展望

多糖类成分能通过调控细胞因子的表达靶向多条信号通路,以抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡与自噬、阻滞细胞周期、抑制细胞迁移与侵袭,从而发挥广泛抗胰腺癌的作用。NF- κ B 信号通路是多糖类成分发挥抗胰腺

表1 不同来源多糖类成分抗胰腺癌的作用机制

多糖来源	多糖名称	胰腺癌细胞系	抗癌途径	实验阶段	作用机制
北极海参	CFP	PANC-1	抑制增殖	体外	浓度依赖性地抑制细胞增殖
刺参	SIJAMP	SW1990	抑制增殖	体外	改善YAP的磷酸化和染色质易位并抑制下游基因转录,调控Hippo-YAP通路
茯苓	EE	PANC-1	诱导凋亡	体外	上调Caspase-3、Caspase-9、p53表达,下调Bcl-2表达
海胆	SEP	BxPC-3、SW1990	诱导凋亡	体内、体外	上调ERK、JNK、p38和NF-κB表达
褐藻	TCF5	MIAPaCa-2、PANC-1	诱导凋亡	体外	抑制NF-κB信号通路并促进肿瘤抑制因子p53表达
	FCD	PANC-1	抑制迁移与侵袭	体外	下调MMP-2和MMP-9表达
	FV1	PANC-1、PANC-89、PancTul	调控细胞周期	体外	调控细胞周期抑制因子p57、上游因子TP53INP1,抑制下游细胞周期蛋白Cyclin E2、CDC45、CDC7、CDC25A、E2F1、PCNA表达
	LMWF	BxPC-3	抑制迁移与侵袭	体外	下调VEGFR2、PECAM-1表达
黑枸杞	LRP3-S1	BxPC-3、PANC-1、AsPC-1	抑制迁移与侵袭	体外	调控MAPK信号通路和FAK/AKT/GSK-3β信号通路
	LRP1-S2	AsPC-1、BxPC-3、PANC-1	诱导凋亡	体内、体外	抑制p38 MAPK/NF-κB信号通路
红花	Hh1-1	BxPC-3、AsPC-1	调控细胞周期	体外	诱导S期细胞周期停滞
黄芪	APS	AsPC-1	诱导自噬、抑制迁移与侵袭	体外	增加自噬特异性标志物LC3的表达;联合阿帕替尼下调MMP-9、Bcl-2表达,抑制肿瘤细胞迁移与侵袭
姬松茸	ABE	MIAPaCa-2、PCI-35、PK-8	调控细胞周期	体外	诱导G ₀ /G ₁ 期细胞周期阻滞
菊花	CMTA0S3	PANC-1	抑制增殖	体外	调控NF-κB表达
亮菌	ATPS	BxPC-3、SW1990	抑制增殖	体外	联合吉西他滨调控Fas/Fas-L介导的死亡受体通路和Bax/Bcl-2相关的线粒体通路,抑制细胞增殖
芦荟	AP	BxPC-3	诱导自噬	体外	上调ULK1表达,下调Beclin-1、Bcl-2表达
麦冬	ROH05	BxPC-3、PANC-1	诱导凋亡	体外	诱导细胞凋亡、细胞核破碎和皱缩
泥螺	BEP3	SW1990	抑制增殖	体外	浓度依赖性地抑制细胞增殖
牛樟芝	ACEP	BxPC-3	诱导凋亡	体外	调控线粒体途径
蒲公英	DRE	BxPC-3、PANC-1	诱导自噬	体外	诱导癌细胞在死亡前发生自噬
忍冬	LJ-02-1	BxPC-3、PANC-1	抑制增殖	体外	浓度依赖性地抑制细胞增殖
三七三七花	RN1	BxPC-3	抑制增殖、迁移与侵袭	体外	靶向Gal-3、EGFR、BMPRs并阻断EGFR/ERK/Runx1、BMPR/SMAD/Id-3和integrin/FAK/JNK信号通路,抑制细胞增殖;抑制BMP2信号转导,下调Id-1表达,抑制肿瘤血管生成
太子参	H-1-2	PANC-1、PaCa-2	抑制迁移与侵袭	体内、体外	下调AGR2和HIF-1α表达
天麻	WTMA	PANC-1	抑制增殖	体外	浓度依赖性地抑制细胞增殖
喜树果实	CAFP	BxPC-3	诱导凋亡	体外	诱导癌细胞凋亡,使细胞收缩百分比增加,染色质浓缩和碎片化及出现凋亡小体
香菇	LNT	AsPC-1	诱导凋亡	体外	联合吉西他滨,下调凋亡抑制蛋白survivin,诱导癌细胞凋亡
玉米须	S1	BxPC-3	调控细胞周期	体外	诱导S期细胞周期停滞
玉竹	POP	PANC-1	抑制增殖	体外	提高顺铂对癌细胞的抑制作用
远志	RP02-1	AsPC-1、BxPC-3	诱导凋亡、自噬	体外	上调Caspase-3、Bax,下调Bcl-2;干扰自噬相关标志物Beclin-1、Atg5和LC3B表达
云芝	PSK	PANC-1	诱导凋亡	体外	调节细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白p21 ^{WAF1/Cip1} ,上调促凋亡蛋白Bax表达
		AsPC-1	抑制迁移与侵袭	体外	抑制HIF-1α和Hh信号转导,下调MMP-2、MMP-9表达

癌作用的主要通路,该通路在参与免疫应答等正常生理功能的同时还调控IL、MMPs、VEGF、CDC、CDK等细胞因子,并且能激活下游可以直接杀伤肿瘤细胞的TNF,以多种形式维持机体稳定;Hippo-YAP信号通路参与胰腺腺泡细胞的分化过程,当腺泡细胞被非正常抑制时,组织器官会过度增殖并导致胰腺癌的发展,而多糖类成分能抑制该通路下游多个效应因子的表达,减缓胰腺癌进程;Integrin信号通路主要介导细胞和细胞之间以及细胞和细胞外基质之间的相互识别和黏附,能驱动肿瘤微环境对抗癌药物产生耐药性,而多糖类成分可作为抑制剂阻断该信号通路,减少抗癌药物的耐药性,从而增强抑癌效果。

目前对于多糖类成分调控细胞因子的研究多集中在Bax、Bcl-2、p53等常见凋亡因子上,但如HIF-1α是癌细胞在实体瘤缺氧环境下存活的必要调节因子,YAP可以将癌细胞重新编程为肿瘤干细胞,与肿瘤的发生、发展和转移密不可分,FAK、P13K、SMAD等细胞因子也作为中间递质参与了多条抑制胰腺癌的途径,这些细胞因子间及与信号通路的关联调控模式将是今后明晰多糖类成分抑制胰腺癌作用机制的研究重点(图1)。

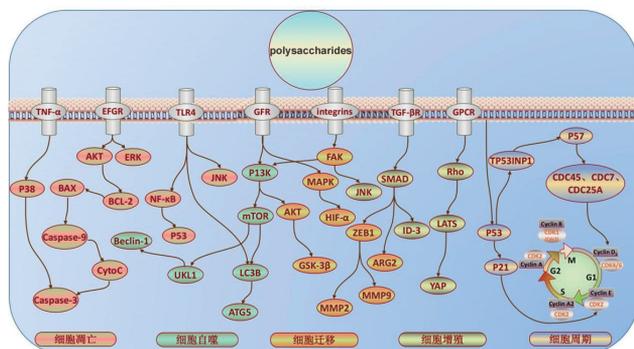


图1 多糖类成分抗胰腺癌作用的细胞因子网络

随着多糖分离纯化及分析技术的进步,对多糖结构及生物学功能的研究也日益深入。研究者在多糖抗癌构效关系的研究中发现,多糖的分子量、电荷数、硫酸化程度与位置均与其抗癌活性密切相关。例如:褐藻中分离出的5个多糖类成分中,硫酸盐与糖醛酸含量最高的组分显示出最佳的抗癌活性^[15];分子量与单糖组成会影响枸杞多糖的抗胰腺癌能力^[39];泥螺多糖抗胰腺癌活性也推测与其硫酸化程度有关^[27]。但是关于多糖类成分抗胰腺癌的构效关系仍需深入研究,如目前尚不知晓多

糖如何通过单糖组成、糖苷键、立体结构对胰腺癌产生抑制作用。此外,多糖的羧甲基化、硫酸化、磷酸化、硒化和乙酰化等衍生化产物的抗胰腺癌作用也值得深入探讨。

截至目前,多糖类成分抗胰腺癌的作用机制多是由体外细胞实验验证的,通过对其机制的进一步研究与探索,在体外实验基础上进行体内动物模型验证,两者相互结合,并结合结构修饰与剂型调节,将会为临床胰腺癌治疗药物的开发带来新的希望。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] ZHAO C F, GAO F, LI Q W, et al. The distributional characteristic and growing trend of pancreatic cancer in China [J]. *Pancreas*, 2019, 48(3):309-314.
- [3] MIZRAHI J D, SURANA R, VALLE J W, et al. Pancreatic cancer[J]. *Lancet*, 2020, 395(10242):2008-2020.
- [4] KHAN T, DATE A, CHAWDA H, et al. Polysaccharides as potential anticancer agents: a review of their progress [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 210:412-428.
- [5] BIAN Y C, ZENG H, TAO H, et al. A pectin-like polysaccharide from *Polygala tenuifolia* inhibits pancreatic cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* by inducing apoptosis and suppressing autophagy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 162:107-115.
- [6] ROSENDAHL A H, SUN C, WU D Q, et al. Polysaccharide-K (PSK) increases p21^{WAF1/Cip1} and promotes apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Pancreatol*, 2012, 12(6):467-474.
- [7] LEE C I, WU C C, HSIEH S L, et al. Anticancer effects on human pancreatic cancer cells of triterpenoids, polysaccharides and 1, 3-β-D-glucan derived from the fruiting body of *Antrodia camphorata*[J]. *Food Funct*, 2014, 5(12):3224-3232.
- [8] GHOSH S K, SANYAL T. Antiproliferative and apoptotic effect of ethanolic extract of *Calocybe indica* on PANC-1 and MIAPaCa₂ cell lines of pancreatic cancer[J]. *Exp Oncol*, 2020, 42(3):178-182.
- [9] SUN H Y, LI C Y, NI Y J, et al. Ultrasonic/microwave-assisted extraction of polysaccharides from *Camptotheca acuminata* fruits and its antitumor activity[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 206:557-564.
- [10] GU D, HUANG L L, CHEN X, et al. Structural characterization of a galactan from *Ophiopogon japonicus* and anti-pancreatic cancer activity of its acetylated derivative [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 113:907-915.
- [11] 黄哲, 李云泽, 赵文嫣, 等. 香菇多糖联合吉西他滨对胰腺癌细胞 ASPC-1 生物学行为的影响[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(3):215-219.
- [12] VERZELLA D, PESCATORE A, CAPECE D, et al. Life, death, and autophagy in cancer: NF-κB turns up everywhere[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3):210.
- [13] HE F, ZHANG S H, LI Y N, et al. The structure elucidation of novel arabinogalactan LRP1-S2 against pancreatic cancer cells growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267:118172.
- [14] XIE X, MA L M, ZHOU Y R, et al. Polysaccharide enhanced NK cell cytotoxicity against pancreatic cancer via TLR4/MAPKs/NF-κB pathway *in vitro/vivo*[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 225:115223.
- [15] DELMA C R, THIRUGNANASAMBANDAN S, SRINIVASAN G P, et al. Fucoidan from marine brown algae attenuates pancreatic cancer progression by regulating p53-NFκB crosstalk[J]. *Phytochemistry*, 2019, 167:112078.
- [16] BAI Z S, PENG Y L, YE X Y, et al. Autophagy and cancer treatment: four functional forms of autophagy and their therapeutic applications[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(2):89-101.
- [17] OVADJE P, CHOCHKEH M, AKBARI-ASL P, et al. Selective induction of apoptosis and autophagy through treatment with dandelion root extract in human pancreatic cancer cells[J]. *Pancreas*, 2012, 41(7):1039-1047.
- [18] WU J, WANG J, SU Q, et al. Traditional Chinese medicine *Astragalus* polysaccharide enhanced antitumor effects of the angiogenesis inhibitor apatinib in pancreatic cancer cells on proliferation, invasiveness, and apoptosis [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:2685-2698.
- [19] XU C J, XU F. Radio sensitizing effect of aloe polysaccharide on pancreatic cancer bxp-3 cells[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29(4):1123-1126.
- [20] LI X Y, LIU Y, ZHANG C P, et al. *Stiehopus japonicus* acidic mucopolysaccharide inhibits the proliferation of pancreatic cancer SW1990 cells through Hippo-YAP pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10):16356-16366.
- [21] 范灵婧, 倪鑫炎, 吴纯洁, 等. 菊花多糖的结构特征及其对 NF-κB 和肿瘤细胞的活性研究[J]. *中草药*, 2013, 44(17):2364-2371.
- [22] ZHANG L, WANG P, QIN Y, et al. RN1, a novel galectin-3 inhibitor, inhibits pancreatic cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* via blocking galectin-3 associated signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2017, 36(9):1297-1308.
- [23] 陈军, 张聪, 任乐, 等. 亮菌多糖联合吉西他滨协同治疗胰腺癌效果及其作用机制的研究[EB/OL]. (2019-07-12) [2022-03-28]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CPFD&filename=ZGZP201907001409>.
- [24] 冯义伶, 郭仁德, 曲雅静, 等. 姬松茸多糖结合硒对胰腺癌恶病质小鼠代谢作用的影响[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(3):357-360, 383.
- [25] LIN L Y, WANG P P, DU Z Y, et al. Structural elucidation of polysaccharide from *Antrodia camphorata* and its antitumor activity [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267:118172.

- tion of a pectin from flowers of *Lonicera japonica* and its antipancreatic cancer activity[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016,88:130-137.
- [26] 刘玉凤,李霞,许丽丽,等. 玉竹多糖含量测定及其生物活性研究[J]. *时珍国医国药*,2015,26(11):2589-2591.
- [27] ZHANG D H, WU H X, XIA Z M, et al. Partial characterization, antioxidant and antitumor activities of three sulfated polysaccharides purified from *Bullacta exarata*[J]. *J Funct Foods*,2012,4(4):784-792.
- [28] ENGELAND K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling[J]. *Cell Death Differ*,2022,29(5):946-960.
- [29] ZHOU X, YANG Y D, MA P C, et al. TRIM44 is indispensable for glioma cell proliferation and cell cycle progression through AKT/p21/p27 signaling pathway[J]. *J Neurooncol*,2019,145(2):211-222.
- [30] GEISEN U, ZENTHOEFER M, PEIPP M, et al. Molecular mechanisms by which a *Fucus vesiculosus* extract mediates cell cycle inhibition and cell death in pancreatic cancer cells[J]. *Mar Drugs*,2015,13(7):4470-4491.
- [31] YAO Y L, ZHOU L S, LIAO W F, et al. HH₁-1, a novel Galectin-3 inhibitor, exerts anti-pancreatic cancer activity by blocking Galectin-3/EGFR/AKT/FOXO3 signaling pathway[J]. *Carbohydr Polym*,2019,204:111-123.
- [32] TAO H, CHEN X, DU Z Y, 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.
- [33] MATSUSHITA Y, FURUTANI Y, MATSUOKA R, et al. Hot water extract of *Agaricus blazei* Murrill specifically inhibits growth and induces apoptosis in human pancreatic cancer cells[J]. *BMC Complement Altern Med*,2018,18(1):319.
- [34] ONISHI H, MORISAKI T, NAKAO F, et al. Protein-bound polysaccharide decreases invasiveness and proliferation in pancreatic cancer by inhibition of hedgehog signaling and HIF-1 α pathways under hypoxia[J]. *Cancer Lett*,2013,335(2):289-298.
- [35] ETMAN S M, ABDALLAH O Y, ELNAGGAR Y S, et al. Novel fucoidan based bioactive targeted nanoparticles from *Undaria pinnatifida* for treatment of pancreatic cancer[J]. *Int J Biol Macromol*,2020,145:390-401.
- [36] SUN H W, SHI K Q, 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.
- [37] WANG P P, ZHANG L, YAO J, et al. An arabinogalactan from flowers of *Panax notoginseng* inhibits angiogenesis by BMP2/smad/Id1 signaling[J]. *Carbohydr Polym*,2015,121:328-335.
- [38] SHIN S W, JUNG W, CHOI C, et al. Fucoidan-manganese dioxide nanoparticles potentiate radiation therapy by co-targeting tumor hypoxia and angiogenesis [J]. *Mar Drugs*,2018,16(12):510.
- [39] ZHANG S H, HE F, CHEN X, et al. Isolation and structural characterization of a pectin from *Lycium ruthenicum* Murr and its anti-pancreatic ductal adenocarcinoma cell activity[J]. *Carbohydr Polym*,2019,223:115104.

(收稿日期:2022-06-29 修回日期:2022-12-16)

(编辑:胡晓霖)

(上接第110页)

- [4] 肖淑媛,王妍,李会,等. 虚拟仿真模拟教学平台在麻醉学科住院医师培养中的应用与建设[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*,2020,41(9):878-881.
- [5] 中国药师协会. 药师药学服务胜任力评价标准(试行): 国药协发〔2017〕5号[EB/OL]. (2017-06-20)[2022-05-28]. <https://www.hbysw.org/contents/44/673.html>.
- [6] CHO V M, DOPHEIDE J A. Pharmacy resident teaching in psychiatry and neurology for pharmacy programs in the United States[J]. *Ment Health Clin*,2018,8(4):163-168.
- [7] HARDEN M, STEVENSON M, DOWNIE W, et al. Assessment of clinical competence using objective structured examination[J]. *Br Med J*,1975,1(5955):447-451.
- [8] 褚红玲,石岩岩,赵一鸣. 混合研究方法简介[J]. *中华儿科杂志*,2018,56(7):494.
- [9] 中国医院协会. 关于进一步加强临床药师制体系的通知[EB/OL]. (2016-11-25)[2022-05-28]. <http://www.cha.org.cn/plus/view.php?aid=15129>.
- [10] 李晶玮,梁丕霞,俞巍,等. 模拟医学教学的认识与思考[J]. *中华医学教育探索杂志*,2019,18(8):775-778.

(收稿日期:2022-06-14 修回日期:2022-11-29)

(编辑:刘明伟)