

肠道菌群专题

中药多糖通过调控肠道菌群干预肺癌的文献研究^{*}

田王琪 张蔚桐 汪一凡 郭惠 王育伟^{**} 唐于平

(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 中药多糖是一类具有广泛药理活性的化合物, 其对肺癌细胞的增殖抑制及其与化疗药物的联合应用均对肺癌的治疗有一定效果。此外, 肠道菌群组成与功能的失衡与癌症的发生发展密切相关。中药多糖可与肠道菌群相互作用, 通过调整肠道菌群丰度及修复受损的肠道屏障, 对肺癌的治疗产生积极作用。因此, 从不同中药多糖对肺癌的治疗及部分中药多糖对肺癌肠道菌群的影响进行综述, 以期对中药多糖治疗肺癌的作用机制研究和抗肺癌中药新药的进一步研发提供参考。

关键词: 中药多糖; 肺癌; 肠道菌群; 糖代谢; 肠道屏障

中图分类号: R256.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2023)02-0027-09

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.02.005

Research Progress of Chinese Herbal Polysaccharides Intervening Lung Cancer by Regulating Intestinal Flora

TIAN Wangqi ZHANG Weitong WANG Yifan GUO Hui WANG Yuwei TANG Yuping

(Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712046, China)

Abstract: Polysaccharide of chinese herbal is a kind of compound with extensive pharmacological activities. Its inhibition of proliferation of lung cancer cells and its combined application with chemotherapy drugs have certain effects on the treatment of lung cancer. In addition, the imbalance of intestinal flora composition and function is closely related to the occurrence and development of cancer. Chinese herbal polysaccharides can interact with intestinal flora, and play a positive role in the treatment of lung cancer by adjusting the abundance of intestinal flora and repairing the damaged intestinal barrier. Therefore, the treatment of lung cancer by different Chinese herbal polysaccharides and the effect of some Chinese herbal polysaccharides on intestinal flora of lung cancer are reviewed in order to provide references for the study of the mechanism of Chinese herbal polysaccharides in the treatment of lung cancer and the further development of new anti-lung cancer drugs.

Key words: Polysaccharides of Chinese herbal; Lung cancer; Intestinal flora; Glucose metabolism; Intestinal barrier

2022 年国家癌症中心发布最新数据称 2016 年我国癌症新发病例 406 万例, 其中肺癌占比 17.9%^[1]。肺癌是世界上常见的恶性肿瘤, 其发病率及致死率均居于癌症首位。临床上采用手术和放、化疗的方式治疗肺癌^[2-4]。近年来, 靶向药

的出现为众多肺癌患者带来新选择, 例如抗血管生成抑制剂和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂^[5-6], 代表药物分别为呋喹替尼和维利帕尼等。一些免疫抑制剂例如伊匹木单抗、阿替利珠单抗等通过提升机体自身免疫功能对抗肿瘤细胞

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(82003653); 陕西省自然科学基金项目(2021JQ-734); 陕西中医药大学校级课题(2020XG01)

^{**} 通讯作者: 王育伟, 博士, 讲师。E-mail: wangyw09@gmail.com

从而延长肺癌患者的生存周期^[7]。这些治疗方案一定程度上改善了肺癌患者的生存周期及生存条件。但伴随而来的耐药、不良反应以及经济负担等问题同样值得人深思^[8]。在肺癌的临床治疗中,中医药展现出了其独特的临床疗效和显著的治疗优势。沈琦等人利用 Meta 分析发现中药可以稳定晚期非小细胞肺癌患者瘤体,改善患者的生活质量和生存状况等^[9]。中药作为天然产物,它在人体中易被吸收分解,不会在体内长期残留^[10]。不同中药通过组合配伍也可以达到减毒增效的作用^[11]。另外,我国中药资源丰富,易种易收且使用方便,这也是近年来中药被用于肺癌治疗的重要原因^[12]。

中药中富含多种单体成分,包括萜类化合物、黄酮类化合物、多糖和生物碱等^[13]。其中多糖因其简单的提取工艺和较强的抗癌活性备受关注^[14]。研究表明中药多糖主要通过抑制肺癌细胞的直接抑制,抑制肺癌细胞的侵袭和迁移以及对免疫系统的影响等三个方面发挥治疗疗效。近年来,随着国内外学者对肠道菌群的研究不断深入,发现肺癌的发生发展与肠道菌群的失调密切相关^[15-17]。例如,张维全等^[18]通过对比分析非小细胞肺癌患者和健康对照者粪便中肠道菌群发现,非小细胞肺癌患者粪便中梭杆菌门及拟杆菌门的相对丰度增加,厚壁菌门的相对丰度降低。

肠道菌群能够合成人体所需蛋白质,促进人体对所需矿物元素的吸收以及生成维持生命活动的维生素等^[19]。根据功能划分,肠道菌群被分为有益菌、条件有害菌以及致病菌^[20]。乳酸杆菌和双歧杆菌是有益菌的代表菌种,它们对维持身体健康起到积极作用。条件有害菌是指当机体内平衡被打破时,可能对机体造成不利影响的菌种,以肠球菌和肠杆菌为代表。致病菌是一类会对机体产生严重不利影响的菌种,其中代表性菌种有产气荚膜杆菌、绿脓杆菌等^[21-24]。针对晚期肺癌肠道菌群的组成和多样性变化情况,多项研究认为晚期肺癌患者肠道有益菌数量和菌群多样性降低,其中放线菌属、双歧杆菌属、芽孢杆菌属及丁酸梭菌等细菌丰度的减少或许可以成为肺癌进展

的标志物^[25-26]。

本文就不同中药多糖对肺癌的治疗作用以及中药多糖对肺癌的肠道菌群影响作以综述,为后续开展中药多糖的抗肺癌研究提供参考。

1 中药多糖对肺癌的辅助治疗作用

1.1 黄芪多糖 黄芪多糖是从中药黄芪的干燥根茎中提取得到的水溶性杂多糖。黄芪在中医上被认为具有健脾补中,益卫固表,托毒生肌等功效。现代药理学研究表明黄芪中的有效成分黄芪多糖具有抗肿瘤、免疫调节和降血糖等多种药理作用。黄芪多糖主要通过抑制肺癌细胞增殖、诱导肺癌细胞凋亡、抑制肺癌细胞迁移和调节免疫等途径实现抗肺癌作用。吴朝妍等^[27]发现黄芪多糖以时间和剂量依赖的方式抑制肺癌细胞 A549 和 NCI-H358 的增殖。在体内肿瘤模型中黄芪多糖同样具有明显抑制作用。张时文等^[28]认为黄芪多糖可以通过抑制 JAK/STAT3 信号通路转录激活效应抑制 A549 细胞的转移。Zhao 等^[29]研究发现黄芪多糖通过抑制肿瘤微血管生成,通过降低血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子(EGFR)的表达抑制小鼠 Lewis 肺癌细胞的生长及转移。此外,黄芪多糖还被认为通过上调 A549 细胞自噬相关蛋白 mTOR 的表达^[30],下调自噬相关蛋白 LC3B 和 beclin1 的表达,从而抑制 A549 细胞的自噬作用使得细胞无法对抗应激环境,进一步抑制细胞增殖。通过流式细胞术进行检测后发现黄芪多糖能够阻滞 A549 细胞周期从而抑制细胞增殖^[31]。此外,对于免疫系统的调节,黄芪多糖同样具有积极作用。研究发现,黄芪多糖可调节 M1/M2 巨噬细胞活性并分泌各种细胞因子发挥抗肿瘤作用^[32]。廖双叶等^[33]发现蜜炙黄芪多糖能够促进小鼠树突状细胞的成熟,以激活 T 细胞抑制肿瘤生长^[34]。

1.2 灵芝多糖 灵芝多糖存在于灵芝属真菌的菌丝体和子实体中。灵芝在中医上被认为具有扶正固本,滋补强壮等作用。现代研究认为灵芝多糖可以抑制人肺癌细胞增殖并促进细胞凋亡,具有抗肺癌作用。肖小龙等^[35]通过 MTT 法检测发现 $0.5 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 灵芝多糖对肺癌细胞 A549 和 NCI-H1299 的增殖抑制作用最明显,并且灵芝多糖

能够抑制细胞的侵袭和迁移。Hsu 等^[36]人发现灵芝多糖通过诱导 EGFR 和 TGF β R 蛋白的降解来抑制肺癌细胞的增殖和迁移。李志强等^[37]研究发现灵芝多糖可以调控 Bcl-2、PI3K 和 Akt 等蛋白表达从而诱导细胞凋亡。Qiu 等^[38]发现灵芝多糖与顺铂联用对抑制肺癌细胞增殖产生协同作用,增强了顺铂对肺癌细胞介导的凋亡反应,并且能够有效降低顺铂对巨噬细胞和正常肺成纤维细胞的毒性作用。

1.3 人参多糖 人参多糖从中药人参中提取获得。人参被认为具有补脾益肺、生津养血和安神益智等功效。现代研究发现人参多糖具有增强免疫力,抗菌抗炎和抗肿瘤等作用。有研究证明人参多糖能够抑制 A549 细胞的增殖,促进细胞凋亡^[39],诱导细胞周期阻滞在 G2/M 期^[40],并且这种作用呈现剂量依赖性。人参多糖还可能通过激活巨噬细胞和 NK 细胞活性抑制肿瘤转移^[41],各种研究均表明人参多糖对于免疫系统具有很好的调节作用^[42]。此外,人参多糖注射液在晚期非小细胞肺癌患者体内可以有效降低血清中肿瘤标志物的水平^[43],调节 Th1/Th2 免疫平衡^[44],从而改善患者的生存质量。

1.4 刺五加多糖 刺五加多糖是从中药刺五加的根及茎皮中提取出的生物活性多糖。刺五加和人参具有相似的药理作用及临床疗效。赵俊霞^[45]发现刺五加多糖对 H446 细胞的增殖抑制作用明显,IC₅₀ 为 496.36 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。不同浓度刺五加多糖对 H446 细胞的凋亡率呈现剂量依赖性,可能与 p53、Bcl-2、Bax 蛋白的表达有关。刺五加多糖还能够激活小鼠腹腔巨噬细胞,增加细胞因子的产生。Sun 等^[46]发现刺五加多糖可能通过抑制 Wnt/ β 蛋白介导的上皮-间质转化 (EMT) 途径抑制 NCI-H520 细胞的增殖和转移。在肺癌患者体内,刺五加多糖同样可以调节相关细胞因子,增强患者的免疫功能^[47]。

1.5 香菇多糖 香菇多糖从香菇子实体中提取,是一类具有抗癌活性和免疫调节的物质。研究发现,香菇多糖能够提高 Lewis 肺癌小鼠的生存质量并且抑制 Lewis 肺癌小鼠肿瘤的生长^[48]。这种抑

制作用通过对小鼠体内凋亡相关蛋白 p53、Bcl-2 的调控实现。戴尔珣等发现 50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 香菇多糖可以提高免疫活性细胞 CIK 对 A549 细胞的杀伤作用。邓声明等^[49]发现香菇多糖能够通过增加 IFN- γ 分泌抑制肿瘤微血管生成从而抑制 LAP0279 细胞的生长,并且不产生耐药性。对于肺癌患者,香菇多糖与化疗药物联合使用后^[50],能够延长患者生存时间和总体有效率。

1.6 红花多糖 红花多糖是红花中的有效活性成分,其药理作用广泛,具有抗肿瘤效果。董娅等^[51]发现 0.64 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度的红花多糖能够明显抑制 A549 细胞的增殖并诱导细胞凋亡,这种凋亡作用可能通过 Akt 途径实现^[52]。王婷婷等^[53]首次发现红花多糖能够影响 EMT 途径中的多种蛋白表达从而抑制肺癌细胞的迁移和运动能力。Shi 等^[54]发现红花多糖可以增强 CTL 细胞和 NK 细胞的细胞毒性达到抗肺癌作用。在小鼠模型体内,红花多糖同样具有抑制肿瘤生长及转移的功效^[55],作用机制与提高自身免疫有关。

1.7 茯苓多糖 茯苓多糖作为中药茯苓中提取出的活性多糖,具有增强巨噬细胞和 T 淋巴细胞的细胞毒作用。研究发现茯苓多糖可以通过 TLR4/TRAF6/NF- κ B 信号传导对机体的免疫调节发挥抗肿瘤作用^[56]。茯苓多糖对 Lewis 肺癌小鼠实体瘤的增长无明显抑制作用,但可以通过活化外周血白细胞和降低转移相关蛋白 Slug 的表达抑制肿瘤转移^[57-58]。李琳琳^[59]认为茯苓多糖通过下调 VEGF 表达抑制肿瘤微血管生成抑制肿瘤转移。茯苓多糖与长春瑞滨和顺铂联合用药后可以达到减毒增效的作用^[60],这与茯苓多糖增加免疫因子 TNF- α 和 IL-2 表达有关。

1.8 石斛多糖 石斛多糖是石斛全草粉末提取冻干得到的粗多糖,可以明显提高机体免疫功能。石斛多糖多糖还被证明对肺癌小鼠具有明显抑瘤作用^[61]。葛基春^[62]发现霍山石斛多糖给药 48 h 后可以抑制 Lewis 肺癌细胞的增殖,增加细胞凋亡并诱导细胞周期阻滞。体外抗肿瘤实验表明,霍山石斛能够提高机体免疫功能,发挥机体抗肿瘤免疫调节作用。铁皮石斛对肺腺癌裸鼠移植瘤组

组织的生长具有抑制作用^[63],其作用机制可能与自噬相关因子 Beclin1 相关,通过 Beclin1-p53 和 p16-Ki67 相互协同作用以及调控与肿瘤血管生成相关因子 EGFR 表达量实现。铁皮石斛对 Lewis 肺癌小鼠同样具有显著的免疫调节作用,这与小鼠血清中 TNF- α 和 IL-2 表达水平有关^[64-65]。

1.9 白花蛇舌草多糖 白花蛇舌草中富含多种单体成分如黄酮、蒽醌、多糖、甾类等,其中多糖含量最为丰富。体外实验表明,白花蛇舌草多糖能够促进 miR-450a-2-3p 的表达,通过靶向 CXCR3 mRNA 的非编码区促进 A549 细胞的凋亡^[66]。同时,实验表明白花蛇舌草多糖能够抑制 A549 细胞的增殖、阻滞细胞周期、抑制细胞的浸润与转移^[67-68]。体内实验表明该多糖对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤的生长具有抑制作用^[69]。该多糖还可诱导小鼠血清中 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 等细胞因子表达发挥免疫调节作用^[70]。

1.10 枸杞多糖 枸杞多糖是枸杞子的主要生物活性成分,具有增强机体免疫力和延缓衰老等药理作用。多项研究均证明枸杞多糖可诱导 A549 细胞凋亡,但其机制却略有不同。肖琳等^[71-72]研究认为枸杞多糖对 A549 细胞的凋亡与细胞内钙离子浓度升高或抑制癌基因 Survivin 表达有关。韩何丹等^[73]研究发现枸杞多糖与顺铂联用后可降低 Bcl-2、升高 Bax、Caspase-3 的表达促进 A549 细胞的凋亡。体内研究发现枸杞多糖对 Lewis 肺癌小鼠模型的肿瘤抑制效果并不显著^[74],但对肺癌急性缺氧细胞有一定的放射增敏作用,且对小鼠无毒性。

1.11 红芪多糖 红芪多糖具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化和凋亡等作用^[75]。刘华等^[76]认为红芪多糖可以增加顺铂诱导 A549 细胞的凋亡率,这与降低 Bcl-2、升高 Bax 蛋白表达有关。此外,红芪多糖还可将 A549 细胞周期阻滞在 G1 期和 S 期。红芪多糖与吉非替尼联用后同样具有协同作用,可以达到减毒增效的目的^[77]。

1.12 黄精多糖 黄精多糖是补气类中药黄精的活性成分。侯亚琴等^[78]发现黄精多糖通过 AMPK/PDH 轴调控 M2 巨噬细胞极化并抑制肺癌

细胞迁移。体外实验显示黄精多糖可显著抑制 Lewis 细胞的生长并促进 RAW264.7 细胞分泌细胞因子^[79]。体内实验表明黄精多糖可以减缓荷瘤小鼠内瘤体的生长并提高小鼠免疫器官指数,通过 TLR4-MAPK/NF- κ B 信号通路调节免疫活性^[80]。

1.13 三七多糖 三七多糖是从中药三七中获得的一类具有抗癌活性的物质。MTT 实验表明三七多糖在 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度下可抑制 A549 细胞的增殖,且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)^[81]。体内实验中三七多糖能够显著延长荷瘤小鼠的生存时间并增强小鼠的细胞免疫功能。

除上述多糖可以对肺癌产生直接干预作用外,还有部分多糖可以整体调节机体免疫。猪苓多糖可以增大巨噬细胞体积,改变巨噬细胞形态从而增强巨噬细胞的免疫功能^[82]。岩藻多糖能够刺激巨噬细胞分泌细胞因子提高自然杀伤细胞 (NK) 的杀伤活力^[83]。玉竹多糖能够增加 NO、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10) 的表达增强机体的免疫调节功能^[84]。

多种体外实验结果均表明,中药多糖对肺癌细胞的抑制作用显著^[85]。中药多糖可直接抑制癌细胞增殖,或通过诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,抑制癌细胞侵袭和迁移,诱导细胞自噬等途径达到抑制效果。此外,中药多糖可以调节小鼠免疫功能,延长肺癌模型小鼠的生存时间。在部分临床实验中,多糖与化疗药物联合使用,会延长患者生存时间和总体有效率。总的来说,中药多糖对肺癌的治疗有着积极作用。

2 中药多糖对肺癌肠道菌群的影响

2.1 肠道菌群参与糖代谢 多糖是我们人体摄入碳水化合物的主要来源,但它并不能被胃肠酶直接分解供能。未被消化的多糖进入结肠和直肠后被肠道菌群进一步吸收和加工生成低聚糖,低聚糖能够直接被人体吸收,从而对人体产生有益影响^[86-87]。仍未消化的多糖可进一步被肠道微生物发酵产生更易被人体吸收的挥发性有机酸和其他次生代谢物^[88]。这一途径中,拟杆菌属和厚壁菌门是优势菌种^[89]。厚壁菌门参与多种碳水化合物

的代谢途径,而拟杆菌基因组功能多样性较高,可有效促进多糖降解。不同多糖发酵可以产生不同比例的代谢物,这反映出不同结构碳水化合物影响肠道菌群的发酵能力^[90]。胡婕伦等^[91]发现车前子多糖能够下调小鼠肠道 pH,且小鼠粪便中有机酸含量增加,以乙酸和丙酸含量上升最为明显。同时,车前子多糖还能够降低 α -淀粉酶活性,胰脂肪酶活性以保护胃肠道。

2.2 中药多糖改善肠道菌群的结构 人体胃肠道内的细菌构成了一个庞大且复杂的生态系统,据统计,人结肠内就有约 400 种以上菌种。正常人体肠道内各种菌群处于健康的平衡状态,而研究发现中药多糖通过调控肠道内某些菌群结构来增强人体对癌症治疗药物的疗效。施青青等^[92]研究发现霍山石斛多糖可明显改善荷瘤小鼠的肠道菌群结构。在门水平上,霍山石斛多糖显著上调拟杆菌门丰度,下调变形菌门丰度和厚壁菌门与拟杆菌门比值使菌群结构向正常组靠近;在属水平上,霍山石斛多糖可以显著下调 *Desulfovibrio*、*Bacteroides*、*Helicobacter* 等致病菌和条件致病菌的相对丰度,上调 *Bacteroidales_S24-7_group_norank*、*Lactobacillus*、*Bifidobacterium*、*Ruminococcus_1*、*Ruminiclostridium_9* 等益生菌和短链脂肪酸产生菌的相对丰度。由多种多糖组合制得的益生元对肺腺癌小鼠肠道菌群丰度同样有积极影响^[93]。致癌剂(乌拉坦)使小鼠肺部和肠道中 S24-7 以及肠道中拟杆菌目的含量增加,经益生元干预后均恢复到正常对照。而致癌剂使得小鼠肠道中梭菌目含量减少,经益生元干预后同样恢复到正常对照组水平。多糖和生酮饮食联用后^[94],给药组 *Allobaculum* 属、*Bacteroides* 属含量均高于空白组。Huang 等^[95]发现人参多糖能够预防肺癌小鼠模型中肠道菌群失调,改变肠道微生物群中犬尿氨酸/色氨酸比例发挥免疫调节及抗肿瘤作用。

2.3 中药多糖增强肠道屏障的修复 中药多糖能够抑制肠道中致病菌的生长并对肠道菌群起到调节作用。研究发现,泰山蛹虫草多糖^[96]能够降低大肠杆菌等有害菌的生长达到对紊乱肠道菌群的调节作用。玉屏风多糖^[97]可以增加免疫水平,

增加肠道中有益菌的丰度,降低肠球菌等致病菌的丰度以改善其肠道菌群及屏障功能。

多糖的代谢离不开肠道菌群参与,而中药多糖能够改变肺癌小鼠的肠道菌群结构,促使失调的肠道菌群趋于正常水平,从而发挥抗肿瘤、免疫和代谢调节等作用^[98]。中药多糖还能够调节紊乱的肠道菌群,对肠道屏障起到修复作用。目前,关于中药多糖对调节肺癌患者肠道菌群的研究较少,但已发表的研究成果均表明中药多糖对调控肺癌患者肠道菌群有积极影响。

3 总结与展望

中药多糖能够对肺癌细胞的生长起到抑制作用,对调节肠道菌群也具有积极作用。中药多糖凭借其简单的制备方法和显著的疗效吸引了众多研究者。但中药多糖抗肺癌的机制不够明确,目前的研究仅仅局限于实验动物,对于临床研究还处于理论阶段,临床上尚未有明确证据证明中药多糖的抗癌作用。应用于肠道菌群的分析,也是局限于肠道菌群的组成及比例,或是简单的几组生化指标,对于复杂的人体胃肠微生物群,这样的分析还远远不够。因此,我们需要明确能够抗肺癌的中药多糖种类,进一步探究其抗肺癌的作用机制,争取早日将中药多糖应用于临床实验。此外,我们应当充分利用不断改进的高通量微生物组测序技术和不断完善的数据库,明确肠道菌群在肺癌发生发展中产生的作用,探究中药多糖在调节肺癌肠道菌群中的积极作用。

参考文献

- [1]本刊讯. 国家癌症中心发布最新一期全国癌症统计数据[J]. 上海护理,2022,22(4):72.
- [2]林文苑,唐杰,曾波航. 手术治疗局限期小细胞肺癌疗效的 Meta 分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2015,36(6):943-948.
- [3]Shepherd FA. Surgery for limited stage small cell lung cancer:time to fish or cut bait[J]. Journal of Thoracic Oncology,2010,5(2):147-149.
- [4]朱慧,王绿化. 放射治疗对小细胞肺癌预后的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(24):2070-2074.
- [5]白睿,袁程. 抗血管生成治疗在肿瘤中的研究进展[J]. 中华生物医学工程杂志,2021(5):575-580.
- [6]张爽,柳菁菁,杨长良,等. PARP 抑制剂在小细胞肺癌

- 的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(9): 806-810.
- [7] 王硕, 邓云天, 彭欢, 等. 非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗进展[J/OL]. 协和医学杂志: 1-10 [2022-09-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5882.r.20220808.1543.006.html>.
- [8] 罗幸波, 胡克辉, 杨海霞, 等. 小细胞肺癌治疗近况[J]. 系统医学, 2021, 6(21): 195-198.
- [9] 沈琦. 中药治疗中晚期非小细胞肺癌的系统评价及用药规律分析初探[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.
- [10] 陈润泽, 李鹏飞, 胡雨奇, 等. 肠道菌群在中药代谢中的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(8): 990-993.
- [11] 郑雁雪, 王圆圆, 王琳, 等. 中药配伍减毒的现代研究及思考[J/OL]. 中草药: 1-10 [2022-09-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20220831.0927.002.html>.
- [12] 卢晶, 张爱霞. 中药材资源分布及利用前景: 评《中国中药区划》[J]. 中国农业资源与区划, 2020, 41(5): 256, 300.
- [13] Sun H, Zhang LJ, Sui BW, et al. The effect of terpenoid natural Chinese medicine molecular compound on lung cancer treatment[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM, 2021, 2021: 3730963.
- [14] Zeng PJ, Li J, Chen YL, et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs[J]. Progress in Molecular Biology and Translational Science, 2019, 163: 423-444.
- [15] Mao QX, Jiang F, Yin R, et al. Interplay between the lung microbiome and lung cancer[J]. Cancer Letters, 2018, 415: 40-48.
- [16] Chen J, Domingue JC, Sears CL. Microbiota dysbiosis in select human cancers: evidence of association and causality[J]. Seminars in Immunology, 2017, 32: 25-34.
- [17] Dzutsev A, Goldszmid RS, Viaud S, et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy[J]. European Journal of Immunology, 2015, 45(1): 17-31.
- [18] 张维全. 人类口腔及肠道微生物多样性变化与非小细胞肺癌的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [19] 沈洁心, 逯茂洋. 肠道菌群的检测方法及最新研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(A2): 85, 87.
- [20] 张大永, 王云, 吕敏, 等. 肠道菌群失调相关疾病及检测方法研究进展[J]. 中药与临床, 2018, 9(4): 67-71.
- [21] van den Bogert B, Erkus O, Boekhorst J, et al. Diversity of human small intestinal Streptococcus and Veillonella populations[J]. FEMS Microbiology Ecology, 2013, 85(2): 376-388.
- [22] Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A, et al. Colonization and succession within the human gut microbiome by Archaea, bacteria, and microeukaryotes during the first year of life[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 738.
- [23] Lim ES, Rodriguez C, Holtz LR. Amniotic fluid from healthy term pregnancies does not harbor a detectable microbial community[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 87.
- [24] Huttenhower C, Gevers D, Knight R, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(7402): 207-214.
- [25] Angelakis E, Bachar D, Henrissat B, et al. Glycans affect DNA extraction and induce substantial differences in gut metagenomic studies[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 26276.
- [26] Zhuang H, Cheng L, Wang Y, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2019, 9: 112.
- [27] Wu CY, Ke Y, Zeng YF, et al. Anticancer activity of Astragalus polysaccharide in human non-small cell lung cancer cells[J]. Cancer Cell International, 2017, 17: 115.
- [28] 张时文, 王欣, 张小军. 黄芪多糖对人肺癌细胞迁移的抑制作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(9): 1124-1127.
- [29] Zhao LC, Zhong YT, Liang J, et al. Effect of Astragalus polysaccharide on the expression of VEGF and EGFR in mice with lewis transplantable lung cancer[J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan: JCPSP, 2019, 29(4): 392-394.
- [30] 杨琪, 段俊颖, 王雪林, 等. 黄芪多糖对肺癌 A549 细胞自噬的作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1329-1333.
- [31] Zhang YM, Liu YQ, Liu D, 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.
- [32] Zhou LJ, Liu ZJ, Wang ZX, et al. Astragalus polysaccharides exerts immunomodulatory effects via TLR4-mediated

- MyD88-dependent signaling pathway in vitro and in vivo [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 44822.
- [33] 廖双叶. 蜜炙黄芪多糖诱导肿瘤细胞免疫原性死亡的实验研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [34] Pang GB, Chen C, Liu Y, et al. Bioactive polysaccharide nanoparticles improve radiation-induced abscopal effect through manipulation of dendritic cells[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2019, 11(45): 42661-42670.
- [35] 肖小龙, 莫观, 廉云, 等. 大分子灵芝多糖对非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的抑制作用[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(6): 56-60.
- [36] Hsu WH, Qiu WL, Tsao SM, et al. Effects of WSG, a polysaccharide from *Ganoderma lucidum*, on suppressing cell growth and mobility of lung cancer[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 165 (Pt A): 1604-1613.
- [37] 李志强, 何玉霞. 灵芝多糖对人肺癌 A549 细胞增殖凋亡的作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(5): 38-42.
- [38] Qiu WL, Hsu WH, Tsao SM, et al. WSG, a glucose-rich polysaccharide from *Ganoderma lucidum*, combined with cisplatin potentiates inhibition of lung cancer in vitro and in vivo[J]. Polymers, 2021, 13(24): 4353.
- [39] Zhao JP, Wang YY. Experimental study of the A549 cell apoptosis of human non-small cell lung cancer induced by ginseng polysaccharide in vitro[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi, 2006, 26(Suppl): 95-97.
- [40] 贺晓静, 陈广伟. 人参多糖体外抑制人非小细胞肺癌 A549 细胞作用研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(11): 1097-1098.
- [41] Shin MS, Hwang SH, Yoon TJ, et al. Polysaccharides from ginseng leaves inhibit tumor metastasis via macrophage and NK cell activation[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 103: 1327-1333.
- [42] Lee DY, Park CW, Lee SJ, et al. Anti-cancer effects of Panax ginseng berry polysaccharides via activation of immune-related cells[J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10: 1411.
- [43] 王敏, 孔德军, 杨莉, 等. 人参多糖注射液联合 TP 方案对晚期非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(7): 1352-1356.
- [44] Ma JJ, Liu HP, Wang XL. Effect of ginseng polysaccharides and dendritic cells on the balance of Th1/Th2 T helper cells in patients with non-small cell lung cancer [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung i Tsia Chih Ying Wen Pan, 2014, 34(6): 641-645.
- [45] 赵俊霞. 刺五加多糖对人小细胞肺癌 H446 细胞的抑制作用及免疫调节作用研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [46] Sun D, Chen J, Hu H, et al. 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[J]. Neoplasma, 2019, 66(4): 555-563.
- [47] Huang DB, Ran RZ, Yu ZF. Effect of Acanthopanax senticosus injection on the activities of human tumor necrosis factor and natural killer cell in blood in the patients with lung cancer[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica, 2005, 30(8): 621-624.
- [48] 苗玉荣. 香菇多糖对 Lewis 肺癌小鼠 P53、Bcl-2 蛋白表达及细胞凋亡的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2006.
- [49] 邓声明. 香菇多糖通过调节 IFN- γ 的分泌来抑制肿瘤血管的功能[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [50] Zhao CC, Yan HF, Pang WT, et al. Lentinan combined with cisplatin for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Medicine, 2021, 100(12): e25220.
- [51] 董娅, 赵钰玲, 范亚莉, 等. 红花多糖对人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(11): 2045-2048.
- [52] Li JY, Yu J, Du XS, et al. Safflower polysaccharide induces NSCLC cell apoptosis by inhibition of the Akt pathway[J]. Oncology Reports, 2016, 36(1): 147-154.
- [53] 王婷婷. 红花多糖抑制肺癌细胞系发生上皮间质转化的机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [54] Shi XK, Ruan DQ, Wang YX, et al. Anti-tumor activity of safflower polysaccharide (SPS) and effect on cytotoxicity of CTL cells, NK cells of T739 lung cancer in mice[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi = Zhongguo Zhongyao Zazhi = China Journal of Chinese Materia Medica, 2010, 35(2): 215-218.
- [55] 张晓莉, 赵富生, 武庚, 等. 红花多糖对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤生长及转移的影响[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(6): 486-489.

- [56] Tian H, Liu ZJ, Pu YW, et al. Immunomodulatory effects exerted by *Poria cocos* polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- κ B signaling in vitro and in vivo [J]. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 2019, 112: 108709.
- [57] 张密霞, 李怡文, 张德生, 等. 茯苓多糖对 Lewis 肺癌小鼠自发肺转移的抑制作用及其机制研究 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(6): 842-846.
- [58] Lin TY, Lu MK, Chang CC. Structural identification of a fucose-containing 1, 3- β -mannoglucan from *Poria cocos* and its anti-lung cancer CL1-5 cells migration via inhibition of TGF β R-mediated signaling [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 157: 311-318.
- [59] 李琳琳. 茯苓多糖联合顺铂对 Lewis 肺腺癌移植瘤的抑瘤作用及 VEGF、p-STAT3、CD31 表达的影响 [D]. 张家口: 河北北方学院, 2021.
- [60] 魏科, 陈勇超, 周家豪, 等. 茯苓多糖辅助抗肺癌及免疫调节作用研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10): 4937-4940.
- [61] Ye GY, Li J, Zhang JH, et al. Structural characterization and antitumor activity of a polysaccharide from *Dendrobium wardianum* [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2021, 269: 118253.
- [62] 葛基春. 霍山石斛体内外抗 Lewis 肺癌作用研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2018.
- [63] 庞晨, 张锡流, 张秀玲, 等. 鲜铁皮石斛对肺腺癌裸鼠移植瘤中自噬及抑癌基因表达的影响 [J]. *医药导报*, 2021, 40(2): 163-169.
- [64] 葛颖华, 王杰, 杨锋, 等. 鲜铁皮石斛多糖对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2014, 49(4): 277-279.
- [65] 王杰, 葛颖华, 周萃, 等. 鲜铁皮石斛提取物抗 Lewis 肺癌的机制研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(8): 953-957.
- [66] 胡同晨, 果然, 魏晓琼, 等. 白花蛇舌草通过抑制 CXCR3 的表达调控非小细胞肺癌细胞 A549 凋亡的机制研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(12): 2164-2170.
- [67] 毛宇. 白花蛇舌草多糖对非小细胞肺癌 A549 细胞作用机理研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2015.
- [68] Lin LY, Cheng KL, He Z, et al. A polysaccharide from *Hedyotis diffusa* interrupts metastatic potential of lung adenocarcinoma A549 cells by inhibiting EMT via EGFR/Akt/ERK signaling pathways [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 129: 706-714.
- [69] Lin LY, Cheng KL, Xie ZQ, et al. Purification and characterization a polysaccharide from *Hedyotis diffusa* and its apoptosis inducing activity toward human lung cancer cell line A549 [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 122: 64-71.
- [70] 贾羲, 王娟, 贾文瑞, 等. 白花蛇舌草多糖对 Lewis 肺癌小鼠肺瘤抑制作用及机制研究 [J]. *中医学报*, 2021, 36(1): 143-147.
- [71] 肖琳, 白秀珍, 杨学东. 枸杞多糖对人肺癌 A549 细胞影响的研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2006, 19(2): 130-132.
- [72] 肖琳, 王平, 崔涛, 等. 枸杞多糖对人肺癌 A549 细胞凋亡及 Survivin 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(12): 2917-2918.
- [73] 韩何丹, 韩照玉, 杜月梅, 等. 枸杞多糖联合顺铂对人肺腺癌细胞 A549 氧化损伤及凋亡的影响 [J]. *食品科学*, 2020, 41(15): 194-200.
- [74] Lu CX, Cheng BQ. Radiosensitizing effects of *Lycium barbarum* polysaccharide for Lewis lung cancer [J]. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1991, 11(10): 611-612, 582.
- [75] Wei SY, Zhang PX, Han N, et al. Effects of *Hedysari* polysaccharides on regeneration and function recovery following peripheral nerve injury in rats [J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2009, 37(1): 57-67.
- [76] 刘华, 闫立萍, 王小军. 红芪多糖 1 联合顺铂对肺癌 A549 细胞凋亡的协同作用及其机制探讨 [J]. *肿瘤*, 2013, 33(11): 980-984.
- [77] 闫立萍, 刘华, 王小军, 等. 红芪多糖 1 联合吉非替尼对肺癌 A549 细胞凋亡的作用及机制探讨 [J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(16): 1216-1220.
- [78] 侯亚琴. 黄精通过 AMPK/PDH 轴调控 M2 巨噬细胞极化并抑制肺癌细胞迁移 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [79] 龙婷婷. 基于 TLR4-MAPK/NF- κ B 信号通路探讨黄精多糖免疫调节抗肿瘤作用机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [80] Long T, Liu Z, Shang J, et al. *Polygonatum sibiricum* polysaccharides play anti-cancer effect through TLR4-MAPK/NF- κ B signaling pathways [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2018, 111: 813-821.
- [81] 赵冲. 三七多糖对肺癌细胞 A549 的作用研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2015.

- [82] 谭庆龙,周昌园,刘春萍,等. 猪苓多糖对人巨噬细胞形态及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1891-1896.
- [83] Tabarsa M, Dabaghian EH, You SG, et al. The activation of NF- κ B and MAPKs signaling pathways of RAW264. 7 murine macrophages and natural killer cells by fucoidan from *Nizamuddinina zanardinii* [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 148:56-67.
- [84] 刘月新,刘倩倩,廖颖妍,等. 玉竹多糖结构特征及其降糖生物活性研究进展[J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(1):98-102.
- [85] 王婷婷,周海燕,王亚贤,等. 中药多糖抗肺癌作用研究进展[J]. 中医药学报,2016,44(2):92-95.
- [86] Fang QY, Hu JL, Nie QX, et al. Effects of polysaccharides on glycometabolism based on gut microbiota alteration [J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2019, 92:65-70.
- [87] Fang F, Tuncil YE, Luo X, et al. Shear-thickening behavior of gelatinized waxy starch dispersions promoted by the starch molecular characteristics [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 121:120-126.
- [88] Shang QS, Jiang H, Cai C, et al. Gut microbiota fermentation of marine polysaccharides and its effects on intestinal ecology: an overview [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 179:173-185.
- [89] Xu XF, Xu PP, Ma C, et al. Gut microbiota, host health, and polysaccharides [J]. *Biotechnology Advances*, 2013, 31(2):318-337.
- [90] Hamaker BR, Tuncil YE. A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2014, 426(23):3838-3850.
- [91] 胡捷伦. 大粒车前子多糖体内外消化与酵解特征体系构建及其促进肠道健康的作用[D]. 南昌:南昌大学, 2014.
- [92] 施青青. 霍山石斛多糖对结肠癌荷瘤小鼠的抑瘤作用研究[D]. 合肥:合肥工业大学, 2021.
- [93] 邓增华. 益生元对小鼠肺腺癌影响的研究[D]. 天津:天津医科大学, 2016.
- [94] 王丽敏. 多糖和生酮饮食联用抗肿瘤活性研究[D]. 贵阳:贵州大学, 2019.
- [95] Huang JM, Liu D, Wang YW, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of anti-programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy [J]. *Gut*, 2022, 71(4):734-745.
- [96] 张圣方. 泰山蛹虫草多糖对免疫抑制小鼠肠道菌群和免疫调节功能的影响研究[D]. 泰安:山东农业大学, 2015.
- [97] 孙豪. 玉屏风多糖合生元对獭兔免疫功能和肠道菌群结构的影响[D]. 雅安:四川农业大学, 2016.
- [98] 沈红,伍城颖,龙芳,等. 从肠道菌群调控角度探讨中药汤剂中多糖组分存在的意义[J/OL]. 药科学报:1-17 [2022-09-24]. DOI: 10. 16438/j. 0513-4870. 2022-0861.

(修回日期:2022-09-08 编辑:崔春利)