

# 红花多糖抗肿瘤的现代医学研究及在乳腺癌治疗中的探索

鲍以嘉, 秦悦农, 郝 炜

上海中医药大学附属龙华医院, 乳腺科, 上海

收稿日期: 2021年12月1日; 录用日期: 2022年1月4日; 发布日期: 2022年1月13日

## 摘 要

红花是一种传统的活血化瘀药, 味辛、性温, 归心、肝经, 入血分, 有活血通经、祛瘀止痛的功效。红花多糖(Safflower Polysaccharide, SPS)是从红花中提取的有效活性成分, 主要通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、提高机体免疫力和抑制血管生成等途径达到抗肿瘤的功效。乳腺癌是我国发病率上升最快的恶性肿瘤之一, 也是世界女性恶性肿瘤发病率第一, 在治疗乳腺癌的应用中, 红花多糖能够通过调控基因表达、阻断信号通路从而抑制肿瘤细胞的生长, 促进其凋亡, 可以成为从中药中开发抗肿瘤药物新的探索方向。

## 关键词

红花多糖, 肿瘤, 乳腺癌

## Modern Medical Research on Safflower Polysaccharide Antitumor and Its Exploration in Breast Cancer Treatment

Yijia Bao, Yuenong Qin, Wei Hao

Department of Breast Surgery, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Received: Dec. 1<sup>st</sup>, 2021; accepted: Jan. 4<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 13<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Safflower is a traditional medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis. It

has a pungent taste and warm nature. It can return to the heart and the liver meridian and enter the blood. Safflower Polysaccharide (SPS) is an effective active component extracted from Safflower. It has anti-tumor effects mainly by inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell apoptosis, improving body immunity and inhibiting angiogenesis. Breast cancer is one of the fastest rising incidences of malignant tumors in our country, is the most common malignancy among women in the world. In the treatment of breast cancer, safflower polysaccharide can inhibit the growth of tumor cells and promote their apoptosis by regulating gene expression and blocking signaling pathways. It can be a new exploration direction to develop anti-tumor drugs from traditional Chinese medicine.

## Keywords

Safflower Polysaccharide, Tumour, Breast Cancer

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

红花(*Carthamus tinctorius* L.)又称草红花,为1~2年生菊科管状花亚科菜蓟族红花属植物的干燥花,是一种传统药用植物,依据《中华人民共和国药典》,红花为药食兼用原料,在食品和药用上具有重要地位[1]。红花作为一味重要的活血化瘀药,味辛、性温,归心、肝经,入血分,有活血通经、祛瘀止痛的功效。现代药理学研究表明,红花还具有抗氧化、抗凝血、降血压以及免疫调节等多种药理活性[2]。红花中主要含有黄酮类、多糖类等多种活性成分,红花多糖是从红花中提取的有效成分之一,其基本组成为葡萄糖、木糖、阿拉伯糖和半乳糖以键连接的一种多糖体[3] [4],《中药药理学》和近年来多项研究中都证实其具有抗肿瘤作用[5]。

## 2. 红花抗肿瘤的中医药背景

恶性肿瘤,中医认为属于“癥瘕”、“积聚”范畴。《黄帝内经》中的癥瘕、积聚、石瘕、噎膈等病与某些肿瘤的症状极其相似,被认为是对肿瘤最早的、较为全面的描述。《医林改错》中指出,“肚腹结块,必有形之血”,气机不畅,则津、液、血运行障碍,积而成块形成肿瘤。积聚是由气郁痰瘀凝结,久则气血壅滞更甚,在治疗上常于活血化瘀中配伍理气活血药[6]。肿瘤实质多有血瘀,常见有肿块、刺痛、唇舌青紫、舌下静脉曲张、肌肤甲错、脉涩等瘀血见证。《黄帝内经》记载的“血实宜决之”、“疏其血气、令其调达”,是中医活血化瘀法治疗血瘀的理论基础[6] [7],因此,活血化瘀是肿瘤治疗的不可忽视的重要方法之一。

古埃及记载了“乳腺隆起的肿块”无法治愈的情况,是人类对乳房肿瘤最早的认识[6]。中医学对乳腺癌的认识最早始于晋代葛洪《肘后备急方》的描述,以后历代医家从不同的侧面对本病的认识和治疗作了进一步的探索,从而使辨证施治体系逐渐完善。综合诸位中医家的论述,一般认为乳腺癌的发生与情志的关系甚密,情志不畅而肝气郁结,脾失健运则痰湿内生,气滞痰凝,经络痞滞,致成本病;冲任隶属于肝肾,为气血之海,肝肾不足,冲任失调则气血运行不畅,气滞血凝,阻于乳络而发为本病[8]。

## 3. 红花多糖抗肿瘤的现代医学原理

红花多糖(Safflower Polysaccharide, SPS)是从红花中提取的有效活性成分,主要通过抑制肿瘤细胞增

殖、诱导肿瘤细胞凋亡、提高机体免疫力和抑制血管生成等途径达到了抗肿瘤的功效[9]。

### 3.1. 抑制肿瘤细胞的增殖

在癌细胞生长的不同阶段药物可以干扰细胞 DNA、RNA 和蛋白质的合成，或者通过影响细胞周期调控因子的表达干扰细胞周期进程等，从而抑制癌细胞的增殖，或促进乳腺癌细胞的凋亡。红花多糖通过促进宫颈癌细胞凋亡，可抑制宫颈癌细胞增殖[10]，也可能通过诱导 ROS 的产生而使细胞增殖阻滞，进而起到抗肿瘤的作用[11]。红花多糖也能抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖达到抗肿瘤的作用[8]。孙阳等发现红花多糖通过降低肿瘤细胞的 cyclin B1 蛋白、Cdc25B 蛋白和 mRNA 的表达，影响细胞周期相关基因表达，诱导肝癌细胞增殖阻滞于 G2 期，进而起到抗肿瘤的作用[12]。曾俐娟等研究认为红花多糖可以降低卵巢上皮细胞癌中  $\beta$ -catenin 蛋白含量，并且随着红花多糖浓度的增高，A2780 细胞中  $\beta$ -catenin 蛋白的表达逐渐下降，通过对 wnt/ $\beta$ -catenin 相关信号通路调控，抑制细胞增殖和转移，从而起到抗肿瘤作用[13]。罗忠兵等认为红花多糖能诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡，并使大部分细胞阻滞在 G1 期，通过阻断乳腺癌细胞周期抑制乳腺癌细胞增殖，对乳腺癌细胞抑癌基因 p53 和凋亡基因 Bax、Bcl-2 的影响，抑制体重降低和肿瘤生长，且并未引发明显毒性反应，具有较好的体内抑瘤作用[14]。

### 3.2. 诱导肿瘤细胞的凋亡

细胞凋亡是一种受基因控制的主动的细胞死亡过程，中药可通过调控凋亡相关基因的表达、阻滞细胞周期等多种方式诱导肿瘤细胞的凋亡，从而抑制肿瘤的生长[8]。董娅等探讨不同浓度的红花多糖对人非小细胞肺癌细胞增殖和凋亡的影响，结果显示其不仅能够诱导 A549 细胞凋亡，也能明显抑制该细胞的增殖，在浓度 0.64 mg/mL 效果最为显著[9]。艾亮等通过采用 MTT 法研究得出结论，红花多糖能显著抑制 HT29 结肠癌细胞，其诱导 HT29 细胞凋亡的机制可能与阻滞细胞 G2/M 期、S 期，及上调 Caspase-3 蛋白的表达有关[15]。马新博等发现红花多糖不仅能够降低人胃癌细胞线粒体膜电位(MMP)，还能抑制细胞增殖及诱导细胞凋亡，表现为细胞内 Bcl-2mRNA 与蛋白表达水平均降低，而 BaxmRNA 和蛋白的表达水平均升高[16] [17]。

### 3.3. 提高机体的免疫功能

Shi X 等研究红花多糖的抗肿瘤活性对小鼠 T739 肺癌中的 CTL 和 NK 细胞毒性的影响，发现红花多糖有抗肿瘤的作用，其抗肿瘤的机制可能与提高 CTL 和 NK 细胞的毒性有关[18]。石学魁等发现红花多糖可使荷瘤小鼠和肺癌小鼠体内的肿瘤体积明显减小，同时能明显提高荷瘤小鼠脾 CTL 细胞、NK 细胞的免疫杀伤活性[19]。马新博等将不同浓度的红花多糖作用于荷瘤鼠，其中中剂量组(40 mg/L)对肿瘤组织的抑制作用最为明显，同时还能提高血清内白细胞介素 IL-12 及肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  的表达，降低 IL-10 的表达，通过调节细胞免疫功能实现抑制肿瘤生长[20]。张晓莉等发现红花多糖对 T739 小鼠 Lewis 肺癌移植瘤生长的转移有抑制作用，可通过提高荷瘤鼠的自身免疫力来抑制肿瘤生长及转移[21]。周明瑶等研究表明红花多糖可以体外促进人单个核细胞的增殖，增强 NK 细胞、LAK 细胞的杀伤活性，对提高机体的细胞免疫具有重要作用[22]。陶冀等研究认为红花多糖可通过促进 CD<sup>+</sup>T 细胞的增殖和 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的分泌量，从而达到增强机体免疫功能作用，进而取得抗肿瘤的功效[23] [24]。

### 3.4. 抑制血管生成及调控信号转导通路

美国有学者提出实体肿瘤的生长和转移依赖于新生血管生成的观点后，国内外学者做了大量深入研究，并证实了血管生成和恶性肿瘤的生长、侵袭和转移有的十分密切的关系，阻断肿瘤血管生成，切断肿瘤组织获得营养途径已经成为新的抗肿瘤的治疗靶点[8]。近年来，红花多糖对肿瘤细胞血管生成、侵

袭及转移作用的研究也取得了一定得进展。红花多糖能够抑制小鼠肿瘤组织 CD44、MMP-9、AMFmRNA 和 nm23-H1 的表达, 进而抑制肿瘤的转移[6]。何素芳等研究认为红花多糖可以下调 H22 荷瘤小鼠体内的 VEGF、Ki67 的表达水平, 减少肿瘤细胞因子的分泌, 增强机体抗肿瘤作用[25]。陶冀等认为红花多糖可能是通过下调胃癌细胞内 AKTmRNA 的表达, 降低 AKT 和 p-AKT 的蛋白的表达量, 抑制 AKT 通路而发挥抗肿瘤作用[26]。陶冀等实验发现红花多糖对体外培养的人乳腺癌 MCF-7 细胞具有明显的抑制作用, 该作用在一定浓度范围内随着红花多糖浓度的升高、时间的延长而作用增强, 并发现 SPS 可上调 nm23-H1 mRNA 的表达、下调 MMP-9 mRNA 的表达, 从而起到抑制人乳腺癌作用[8]。

#### 4. 红花多糖在乳腺癌治疗中的应用

乳腺癌常年位居女性恶性肿瘤发病率第一位, 全世界每年约新增 130 万乳腺癌患者, 其中约 50 万人死于该病。中国女性乳腺癌发病率增长速度居世界第一, 近 5 年增长三倍, 成为了我国发病率上升最快的恶性肿瘤之一, 而且有呈年轻化的趋势, 我国女性乳腺癌病人的发病中位年龄约比西方提前了十年。因此, 阐述乳腺癌发病机制, 控制乳腺癌发生率, 提高乳腺癌治疗效果, 降低乳腺癌死亡率已成为亟待解决的课题[14]

近年来, 乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)理论引起人们的关注, 该理论认为, 乳腺癌是由一群功能异质性细胞组成, 只有一小部分具有干细胞特性的癌细胞才具有自我更新和分化的能力, 是乳腺癌发生、进展、复发及转移的根源, 也是乳腺癌对放疗、化疗耐受的根本原因。目前已被证实 Wnt、Notch、Hedgehog 等信号通路都参与乳腺癌干细胞的自我更新过程, 对乳腺癌的发生、发展及耐药性的产生起着重要的作用[27] [28] [29]。而在西药短期内无法取得突破性进展的阶段, 从中药中寻找抗肿瘤药物已成为抗肿瘤药物开发的新的探索方向。而在西药无法取得突破性进展的阶段, 从中药中寻找抗肿瘤药物已成为抗肿瘤药物开发的新的探索方向。

罗忠兵采用红花多糖对乳腺癌 MCF-7 细胞皮下移植瘤裸鼠进行灌胃处理, 可有效改善小鼠生活质量, 抑制体重降低和肿瘤生长, 且并未引发明显毒性反应, 具有较好的体内抑瘤作用, 其作用可能通过红花多糖对 Bax 和 Bcl-2 基因的表达进行调控而实现[14]。陶冀研究红花多糖的抗肿瘤机制, 发现红花多糖能够诱导肿瘤细胞的凋亡, 对乳腺癌细胞的抑制作用具有浓度依赖性、时间依赖性, 可与化疗药物联合使用, 增加疗效[8]。刘楠等研究红花多糖通过阻断信号通路诱导人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞凋亡的作用及其作用机制, 结果显示红花多糖能有效抑制乳腺癌肿瘤细胞的生长, 促进其凋亡, 作用可能是通过对 PI3K/Akt/mTOR 通路的阻断实现的[30]。丁斌等观察红花多糖联合环杷明对乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响发现, 红花多糖及 Hedgehog 信号通路抑制环杷明均能抑制乳腺癌细胞增殖, 且红花多糖联合环杷明对细胞增殖、凋亡的作用强于单独使用红花多糖和环杷明[31]。

综上所述, 红花多糖具有免疫调节作用和抗癌活性, 临床上应用于抗肿瘤显示出良好的疗效, 具有毒副作用小等优点, 可与化疗药物联合应用增强药效、降低化疗药物的毒副作用, 或者单独应用发挥直接抗肿瘤作用, 其机制可能与激活信号通路、调控细胞周期有关, 但是红花多糖对乳腺癌的增殖及转移的影响目前报道较少, 有待进一步研究探讨。

#### 科研基金

中西医结合治疗早期三阴性乳腺癌的多中心随机对照研究, SHDC2020CR1050B。

#### 参考文献

- [1] 袁琴琴, 刘文莹. 红花生物活性成分及功能特性研究进展[J]. 食品工业科技, 2020, 41(3): 332-338+344.



- [2] 宫汝飞, 周丹, 马新博. 红花、柿叶等抗癌中药药理研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(14): 1915-1916.
- [3] 黄玲玲, 傅纓, 熊耀斌, 等. 红花有效成分抗肿瘤机制研究进展[J]. 江西中医药, 2015, 46(2): 60-62.
- [4] 杨志福, 梅其炳, 蒋永培. 红花有效成分及药理作用[J]. 西北药学杂志, 2001, 16(3): 131-133.
- [5] 侯家玉. 中药药理学(供中医药类专业用)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002.
- [6] 梁颖. 红花多糖对肿瘤转移相关基因表达影响的实验研究[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [7] 罗琴琴, 鲁叶云, 王立芳, 等. 基于血瘀证探讨活血化瘀法在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2017, 58(8): 654-656.
- [8] 陶冀. 红花多糖抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖及对其转移能力的影响[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [9] 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.
- [10] 张静, 姚霞, 李晓苗, 等. 红花多糖对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖、凋亡及侵袭作用机制研究[J]. 长治医学院学报, 2017, 31(3): 175-180.
- [11] 孙阳, 张琪琪, 石学魁, 等. 红花多糖诱导 SMMC-7721 细胞增殖阻滞的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(12): 1269-1271.
- [12] 孙阳, 杨婧, 张琪琪, 等. 红花多糖对肝癌细胞增殖阻滞的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 156-159.
- [13] 曾俐娟, 杨晨露. 红花多糖对人卵巢上皮癌细胞增殖、转移的影响及机制探讨[J]. 江西医药, 2017, 52(9): 901-904.
- [14] 罗忠兵. 红花多糖对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖和凋亡的调节作用[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [15] 艾亮, 程俊, 李晓清, 等. 红花多糖可显著抑制 HT29 结直肠癌细胞增殖[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(6): 2781-2786.
- [16] 马新博, 石学魁, 宫汝飞, 等. 红花多糖对人胃癌 SGC-7901 细胞线粒体膜电位及增殖的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(7): 1002-1005.
- [17] 马新博, 杨婧, 陈丽, 等. 红花多糖对人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡相关基因 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 广东医学, 2012, 33(24): 3698-3700.
- [18] Shi, X., Ruan, D., Wang, Y., et al. (2010) Anti-Tumor Activity of Safflower Polysaccharide (SPS) and Effect on Cytotoxicity of CTL Cells, NK Cells of T739 Lung Cancer in Mice. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 35, 215-218. <https://doi.org/10.4268/cjcm20100222>
- [19] 石学魁, 阮殿清, 王亚贤, 等. 红花多糖抗肿瘤活性及对 T739 肺癌鼠 CTL, NK 细胞杀伤活性的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(2): 215-218.
- [20] 马新博, 赵鸿鹰, 李媛媛, 等. 红花多糖对荷 S180 肉瘤小鼠血清 IL-10 和 IL-12 及 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(13): 1984-1986.
- [21] 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(6): 486-489.
- [22] 周明瑶, 阮殿清, 陈德欣, 等. 红花多糖对人 PBMC 增殖活性及 NK、LAK 细胞杀伤活性的影响[J]. 中医药信息, 2010, 27(1): 47-49.
- [23] 石学魁, 阮殿清, 陶冀, 等. 红花多糖对人 PBMC 增殖活性及分泌细胞因子的影响[J]. 天津中医药, 2010, 27(4): 337-339.
- [24] 陶冀, 裴峪, 石学魁, 等. 红花多糖对人 PBMC 和 CD8+T 细胞增殖作用的影响[J]. 实用肿瘤学杂志, 2011, 25(2): 111-113.
- [25] 何素芳, 王志刚, 任爱农, 等. 红花多糖对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用及瘤细胞 VEGF, Ki67 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(6): 795-797.
- [26] 陶冀, 黎清炜, 石学魁, 等. 红花多糖抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导人胃癌细胞凋亡的研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2012, 26(2): 119.
- [27] 臧传鑫, 刘瑞娟, 赵文歌, 等. 乳腺癌干细胞相关信号通路及其抑制剂的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2019, 25(1): 27-31.
- [28] 王雨枫, 徐岷. 细胞外基质与肿瘤干细胞相互作用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2922-2926.

- [29] Kayadibi, K.G., Demirel, K.M., Ayca, E., *et al.* (2021) Response to Trastuzumab and Investigation of Expression Profiles of Matrix Metalloproteinase-Related Proteins in Primary Breast Cancer Stem Cells. *Clinical and Experimental Medicine*, **21**, 447-456. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00685-0>
- [30] 刘楠, 朱琳, 李纳, 等. 红花多糖通过阻断 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导人乳腺癌 MDA-MB-435 细胞凋亡的机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(18): 4374-4379.
- [31] 丁斌, 李建华, 王芳, 等. 红花多糖联合环杷明对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(11): 1892-1896.