

中药多糖治疗肝癌的作用机制研究进展

赵晴雪¹, 宋高臣^{1,2*}, 单 荣², 许晓义³, 林建华²

1. 黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 牡丹江医科大学 基础医学院, 黑龙江 牡丹江 157011

3. 牡丹江医科大学 第一临床医学院, 黑龙江 牡丹江 157011

摘 要: 肝癌是严重威胁人类生命健康的消化系统恶性肿瘤, 目前西医临床治疗方面均存在诸多不良反应和治疗受限。在针对肝癌的研究中, 中药多糖已被证实能够通过多种机制发挥抗癌功效, 如诱导细胞凋亡、诱导细胞周期阻滞、阻断血管生成、阻断肿瘤的侵袭和转移、促进抗肿瘤免疫刺激活性、调节肠道菌群和靶向 MircoRNA 等。总结了中药多糖治疗肝癌的作用机制, 有望为肝癌的治疗提供新的思路和策略。

关键词: 中药多糖; 肝癌; 细胞凋亡; 周期阻滞; 血管生成; 侵袭; 转移; 免疫刺激; 肠道菌群; MircoRNA

中图分类号: R965; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)05-1321-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.05.037

Research progress on mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharides in treatment of hepatocellular carcinoma

ZHAO Qingxue¹, SONG Gaochen^{1,2}, SHAN Rong², XU Xiaoyi³, LIN Jianhua²

1. College of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. College of Basic Medicine, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China

3. The First Clinical College of Medicine, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang 157011, China

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor of the digestive system that seriously threatens human life and health. At present, there are many adverse reactions and treatment limitations in the clinical treatment of HCC. In research on liver cancer, traditional Chinese medicine polysaccharides have been proven to exert anti-cancer effects through various mechanisms, such as inducing cell apoptosis, inducing cell cycle arrest, blocking angiogenesis, inhibiting tumor invasion and metastasis, promoting anti-tumor immune stimulatory activity, regulating intestinal flora, and targeting MircoRNA. This article summarizes the mechanism of action of traditional Chinese medicine polysaccharides in treatment of HCC, which is expected to provide new ideas and strategies for the treatment of HCC.

Key words: traditional Chinese medicine polysaccharides; hepatocellular carcinoma; cell apoptosis; cycle arrest; angiogenesis; invasion; metastasis; immune stimulatory activity; intestinal flora; MircoRNA

肝癌是严重威胁人类生命健康的消化系统恶性肿瘤, 在 2020 年全球癌症统计中, 肝癌在全球癌症疾病中发病率排名第 6 位, 死亡率排名第 3 位^[1]。肝癌中 80%~90% 为原发性肝癌^[2-3]。大多数肝癌患者预后较差, 由于大多数肝癌确诊时已是晚期, 因此治愈性治疗只能用于有限的患者, 这使得肝癌的

治疗充满挑战^[4-6]。然而, 目前西医临床治疗方面, 如手术切除、肝移植、局部消融、肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 治疗、分子靶向药物治疗和免疫治疗均存在诸多不良反应和治疗受限^[7-8]。

中药多糖作为中药中重要活性成分, 具有多方面的优势, 其来源广泛, 包括多种药用植物、真菌

收稿日期: 2025-01-14

基金项目: 博士后研究人员落户黑龙江科研启动资助金项目 (LBH-Q15141); 黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目 (2022-KYYWF-0714); 黑龙江省中医药科研项目 (ZHY2023-124); 黑龙江省大学生创新创业训练计划项目 (202310229019; 202410229047)

作者简介: 赵晴雪 (1995—), 女, 甘肃平凉人, 硕士研究生, 从事中医药抗肿瘤的分子生物学机制研究。E-mail: 1319242623@qq.com

***通信作者:** 宋高臣, 教授, 硕士生导师, 从事中医药抗肿瘤的分子生物学机制研究。E-mail: songgaochen@sina.com

等^[9]。相较于许多化学合成药物, 中药多糖通常具有较低的毒性和不良反应, 在长期应用过程中对机体的损害较小。并且中药多糖能够从整体上调节机体的生理功能和内环境稳态。在抗肿瘤研究领域, 中药多糖在多种肿瘤模型中均具有抑制肿瘤生长的作用。在针对肝癌的研究中, 中药多糖已被证实能够通过多种机制发挥抗癌功效, 如诱导细胞凋亡、诱导细胞周期阻滞、阻断血管生成、阻断肿瘤的侵袭和转移、促进抗肿瘤免疫刺激活性、调节肠道菌群和靶向 MircoRNA 等。但目前对于中药多糖治疗肝癌的研究仍处于不断深入探索阶段, 其具体的作用机制尚未完全阐明, 药物的质量控制、剂型优化以及临床应用规范等方面也有待进一步完善。因此, 本文总结了中药多糖治疗肝癌的作用机制, 具有重要的科学意义和临床应用价值, 有望为肝癌的治疗提供新的思路和策略。

1 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是一种受基因控制的有序、自主的细胞死亡过程, 逃避细胞凋亡是恶性肿瘤细胞存活的重要因素^[10]。通常大分子多糖不能直接进入细胞, 会与细胞膜上的一些受体相互作用, 引发细胞内反应^[11]。香菇多糖能够促进转录因子早期生长反应蛋白 1 (EGR1) 的表达, 调控 EGR1 进入细胞核, 促进磷酸酯酶肿瘤抑制基因 (PTEN) 的表达。PTEN 抑制蛋白激酶 B (Akt) 信号通路的激活, 刺激肝细胞癌中凋亡的发生^[12]。黄芪多糖可以增强肝癌系 Hep3B 细胞对阿霉素 (Dox) 的敏感性, 提高 Dox 抑制异位移植肿瘤生长的效率; 进一步研究发现黄芪多糖通过下调 O-GlcNAc 转移酶 (OGT) 表达和上调 O-GlcNAc 水解酶 (OGA) 表达来减少细胞内 O-GlcNAcNA 酰化, 从而导致内质网应激加剧, 进而导致 Hep3B 细胞凋亡^[13]。另 1 项研究发现, 甘草多糖能够在 DNA 或蛋白质水平上修饰 P53/PI3K/Akt 信号通路中的多种关键酶 (p-PI3K、p-Akt 和 P53), 阻断 PI3K/Akt 通路, 从而导致肝癌小鼠体内凋亡细胞数量显著增加, 并抑制人肝癌细胞增殖, 进而抑制肝癌发生^[14]。

2 诱导细胞周期阻滞

细胞周期是指细胞从一次分裂完成到下一次分裂结束的整个分裂过程, 可以分为间期、中期 2 个阶段^[15]。间期进一步分为 3 个阶段, 即 DNA 合成前 (G₁ 期)、DNA 合成 (S 期) 和 DNA 合成后期 (G₂ 期)^[15-16]。S 期主要进行 DNA 和相关组蛋

白的合成^[17]。泥螺多糖能够上调 p53、p21 和促凋亡蛋白 (Bax) 的表达, 同时下调抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 的表达, 从而导致 G₁ 期细胞周期阻滞和细胞凋亡数量的增加, 进而发挥治疗肝癌的作用^[18]。Yan 等^[19]研究发现, 杜仲多糖能够有效抑制 H22 肝细胞异位移植瘤的生长, 使 G₀/G₁ 期细胞比例显著降低, S 期细胞比升高, 通过影响肿瘤细胞的 DNA 复制和增殖来延迟治疗后细胞周期的 S 期; 同时能够导致线粒体膜电位下降, 减少线粒体损伤, 并诱导 H22 癌细胞凋亡。另有研究显示, 黄芪多糖-纳米硒复合物也可以将肝癌细胞周期阻滞在 S 期, 并通过线粒体途径触发细胞凋亡^[20]。

3 阻断血管生成

在肿瘤生长过程中, 血管生成不仅参与肿瘤生长和远处转移, 还为肿瘤细胞提供所需的营养和氧气, 并清除代谢废物, 从而使肿瘤快速生长^[20-24]。一旦肿瘤血管化, 肿瘤的生长速度明显加快。在过去的几十年里, 大量的研究表明, 肝癌是最富血管的肿瘤之一, 具有高度的血管侵袭倾向^[25]。研究发现, 槐耳多糖在 0.5、1.0、2.0 mg/kg 剂量下可显著抑制肝癌 SMMC-7721 肿瘤小鼠的肿瘤生长和肺转移, 且无毒性, 同时槐耳多糖能够抑制增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达, 增加 TUNEL 阳性细胞数量, 降低微血管密度 (MVD), 降低肿瘤组织中缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 、血管内皮生长因子 (VEGF)、AU 富集元件结合因子 1 (AUF-1) 和星形胶质细胞升高基因-1 (AEG-1) 的表达。提示槐耳多糖的抗肿瘤和抗转移活性可能是通过下调 HIF-1 α /VEGF 和 AUF-1/AEG-1 信号通路实现的^[26]。另有研究发现, 芦笋多糖能够结合 HIF-1 α RNAi 通过 PI3K 和 MAPK 信号通路抑制肝癌中的血管生成, 效果明显优于单独应用芦笋多糖和 HIF-1 α RNAi^[27]。此外, 蒲公英多糖的治疗能够有效抑制与肝癌相关的关键血管生成相关因子的蛋白水平, 包括 HIF-1 α 、VEGF、p-PI3K 和 p-Akt, 表明蒲公英多糖有希望成为肝癌的潜在治疗药物^[28]。

4 阻断肿瘤的侵袭和转移

阻断肿瘤细胞的侵袭和转移是恶性肿瘤治疗的重要途径。罗勒多糖在肝动脉结扎诱导的缺氧条件下通过靶向 HIF-1 α 抑制肿瘤转移, 还抑制组蛋白甲基转移酶 G9a、组蛋白去甲基化酶 JMJD1A、JMJD2B、JARID1B、LSD1 和 H3K9me2 的表达, 以剂量相关缓解肿瘤缺氧, 提示罗勒多糖可以靶向

调节组蛋白修饰,发挥治疗肝癌的作用^[29]。芦笋多糖能够显著下调缺氧诱导的 p-Akt、p-mTOR 和 p-ERK 表达,下调缺氧条件下 SK-Hep1 和 Hep-3B 细胞中 HIF-1 α 和 VEGF 蛋白表达,从而有效抑制缺氧诱导的 SK-Hep1 和 Hep-3B 细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成。裸鼠 SK-Hep1 异种移植瘤模型进一步证实芦笋多糖通过 MAPK 和 PI3K 信号通路调节 HIF-1 α /VEGF 表达来抑制缺氧诱导的肝癌细胞迁移、侵袭和血管生成^[30]。

5 促进抗肿瘤免疫刺激活性

免疫抑制通过刺激机体的免疫反应来抑制肝癌的发展过程,在恶性肿瘤的发生、发展中起着重要的作用。研究表明,多糖可以在上游水平激活免疫细胞,调节适应性免疫途径来对抗癌症^[31-32]。研究发现,山茱萸多糖提高巨噬细胞中一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-12p70 的生成以及外周血中 CD4⁺/CD8⁺T 细胞的比例,并间接促进体外肝癌细胞凋亡,同时能够控制肿瘤大小,抑制肿瘤增殖^[33]。Song 等^[34]证实灵芝孢子多糖能够促进原代巨噬细胞向 M1 型极化,部分细胞因子如 TNF- α 、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、人转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 上调,抑制 H22 细胞的增殖,诱导细胞凋亡,细胞周期阻滞在 G₂/M 期,且与调节 PI3K/Akt 通路和凋亡的关键基因和蛋白(PI3K、p-Akt、Bcl-2、Bax 和 Caspase-9) 的表达有关,提示灵芝孢子多糖通过激活巨噬细胞重塑肿瘤微环境,促进原代巨噬细胞向 M1 型极化,促进多种炎症因子和细胞因子的分泌,是治疗肝癌的潜在药物。黄伞多糖能够促进巨噬细胞分泌 NO,激活巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-12 和 IL-6,从而诱导肝癌凋亡并抑制其增殖,说明黄伞多糖可以在体外调节巨噬细胞的免疫反应,间接抑制肝癌细胞生长^[35]。

6 调节肠道菌群

肠道微生物与人类健康密切相关,并与炎症疾病、免疫系统疾病、肝脂肪变性和癌症等重要疾病有关^[36-37]。越来越多的证据表明,肝癌患者和健康个体之间的微生物组成存在显著差异,包括物种存在、微生物丰富度和代谢物产量的变化^[38]。因此研究肠道微生物的调节作为干预肝癌的新治疗策略可能是一个有前景的进一步探索途径。研究发现,紫锥菊多糖调节肠道微生物有效控制脂多糖渗漏,并调节 Toll 样受体 4 (TLR4) /核因子- κ B (NF- κ B) 通路,降低炎症因子如 IL-6 和迁移因子如基质金属

蛋白酶-2 (MMP-2) 的表达,最终抑制肝癌小鼠细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡^[39]。灰树花多糖能够抑制 H22 肿瘤的生长,调节肠道菌群的组成和相对丰度,增加 Muribaculaceae 科和芽孢杆菌的丰度,并降低乳杆菌的丰度;促进短链脂肪酸的产生,特别是丁酸,证明了灰树花多糖可以调节肠道微生物群,发挥抗肝癌生长的潜力^[40]。

7 靶向 MircoRNA

MircoRNA 是一种小的非编码 RNA,其转录后通过降解其靶信使 RNA 或终止翻译来调节基因表达。MircoRNA 在大多数人类癌症中异常表达,表明它们在肿瘤发生、发展中起重要作用^[41],并参与细胞增殖、凋亡和分化等细胞过程^[42]。到目前为止,越来越多的研究已经阐明了 miRNA 是肝癌治疗的重要靶点,因此,鉴定能够显著调节 miRNA 表达的药物可能是治疗或预防人类癌症的一种有前景的治疗策略。实验研究发现黑根霉胞外多糖能够通过调节 miR-494-3p/三方基序蛋白 36 (TRIM36) 轴和诱导细胞周期蛋白 E 泛素化来限制其增殖和存活,从而对肝癌具有保护作用^[43]。褐藻多糖能够降低肝癌诱导的 miR-143、NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 的表达,并减弱与 ki67、TNF- α 和 IL-1 β 免疫染色减少相关的假肝小叶、宽纤维间隔和空泡变性;提高了肝癌大鼠的存活率,并降低了其血清中甲胎蛋白(AFP) 含量,提示褐藻多糖对肝癌大鼠的治疗作用与调节 miR-143 表达发挥抗炎、抗氧化作用有关^[44]。陈永芳等^[45]研究发现茯苓多糖能够抑制 HepG-2/DDP 细胞增殖,显著降低 HepG-2/DDP 细胞中多药耐药相关蛋白 1 (MRP1)、P-糖蛋白 (P-gp)、自噬效应蛋白 (Beclin-1)、人微管相关蛋白轻链 3II (LC3II) 的水平,下调人类白细胞抗原 (HLA) 复合物 11 (HCG11) 水平,增加 miR-539-3p 的表达水平,提示茯苓多糖可以通过 LncRNAHCG11/miR-539-3p 途径增加药物敏感性,降低耐药效果和抑制自噬,并影响肝癌细胞的增殖。研究发现黄芪多糖通过靶向 miR-133a-3p/MSN 轴来减轻 PD-L1 介导的免疫抑制,从而促进抗肿瘤反应^[46]。

8 结语与展望

中药多糖在肝癌的治疗领域展现出多角度、多靶点的作用机制,为临床治疗带来了新的希望和思路。本文总结了中药多糖治疗肝癌及其作用机制的研究,发现中药多糖在治疗肝癌过程中主要通过诱导细胞凋亡、诱导细胞周期阻滞、阻断血管生成、

阻断肿瘤的侵袭和转移、促进抗肿瘤免疫刺激性、调节肠道菌群和靶向 MircoRNA 等多途径防治肝癌。

然而, 中药多糖在干预肝癌方面的研究中仍存在一些亟待解决的问题。首先, 虽然目前已发现中药多糖可通过多种途径发挥抗肝癌作用, 但这些机制之间的相互联系和协同作用尚未完全明晰。如免疫调节与细胞周期阻滞之间是否存在交互机制, 以及肠道菌群调节如何与其他抗肝癌途径相互影响等问题仍有待深入研究。此外, 对于中药多糖作用的具体分子靶点, 虽然有了一些发现, 但还需要进一步鉴定和验证, 尤其是在体内复杂环境下靶点的有效性和特异性研究。其次, 中药多糖的来源广泛、成分复杂, 不同产地、不同提取工艺获得的中药多糖在结构、质量分数、活性等方面可能存在较大差异, 严重影响其临床疗效的稳定性和可重复性^[47]。因此, 建立标准化、规范化的中药多糖质量控制体系迫在眉睫, 包括明确有效成分的定量检测方法、制定统一的质量分数标准以及确定、稳定的提取、制备工艺等。在临床应用方面, 目前中药多糖治疗肝癌的临床试验相对较少, 且多处于早期阶段, 样本量有限, 缺乏多中心、大样本、随机对照的临床试验来充分证实其实效性和安全性。未来需要加强这方面的研究设计和实施, 以获取更具说服力的临床证据, 推动中药多糖从基础研究向临床实践的转化。

药物剂型方面也存在改进空间。现有的中药多糖剂型较单一, 多为传统的口服制剂或注射剂, 在药物的稳定性、生物利用度和靶向性等方面存在一定局限性。开发新型药物剂型, 如纳米制剂、脂质体等, 能够提高中药多糖的稳定性, 增强其在体内的靶向递送能力, 提高对肝癌组织的药物浓度, 从而提升治疗效果。

综上所述, 中药多糖在肝癌治疗中具有巨大潜力, 但要实现其广泛应用于临床治疗, 仍需在作用机制深入解析、质量控制、临床研究、剂型开发和个体化治疗等多方面开展大量深入且系统的研究工作。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Cronin K A, Scott S, Firth A U, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics [J]. *Cancer*, 2022, 128(24): 4251-4284.
- [3] Cao L Q, Xie Y, Fleishman J S, *et al.* Hepatocellular carcinoma and lipid metabolism: Novel targets and therapeutic strategies [J]. *Cancer Lett*, 2024, 597: 217061.
- [4] Nault J C, Ningarhari M, Rebouissou S, *et al.* The role of telomeres and telomerase in cirrhosis and liver cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(9): 544-558.
- [5] Hong W, Zhang Y, Wang S, *et al.* Deciphering the immune modulation through deep transcriptomic profiling and therapeutic implications of DNA damage repair pattern in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2024, 582: 216594.
- [6] Mahboobnia K, Beveridge D J, Yeoh G C, *et al.* MicroRNAs in hepatocellular carcinoma pathogenesis: Insights into mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17):9393.
- [7] Lu S, Shan N, Chen X, *et al.* A novel immune-related long non-coding RNAs risk model for prognosis assessment of lung adenocarcinoma [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(23): 25550-25563.
- [8] Chen Y, Hou C, Yang N, *et al.* Regulatory effect of JAK2/STAT3 on the immune function of endotoxin-tolerant dendritic cells and its involvement in acute liver failure [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(5): 879-890.
- [9] Feng X, Wang P, Lu Y, *et al.* A novel polysaccharide from *Heimioporus retisporus* displays hypoglycemic activity in a diabetic mouse model [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 964948.
- [10] Song C, Yuan Y, Zhou J, *et al.* Network pharmacology-based prediction and verification of ginsenoside Rh2-induced apoptosis of A549 cells via the PI3K/Akt pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 878937.
- [11] Liu W, Bi S, Li C, *et al.* Purification and characterization of a new CRISP-related protein from *Scapharca broughtonii* and its immunomodulatory activity [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(6): 299.
- [12] You J, Wu Q, Li Y, *et al.* Lentinan induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma cells through the EGR1/PTEN/AKT signaling axis [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(1): 142.
- [13] Li M, Duan F, Pan Z, *et al.* Astragalus polysaccharide promotes doxorubicin-induced apoptosis by reducing O-GlcNAcylation in hepatocellular carcinoma [J]. *Cells*, 2023, 12(6): 866.
- [14] Chen J, Jin X, Chen J, *et al.* Glycyrrhiza polysaccharide induces apoptosis and inhibits proliferation of human

- hepatocellular carcinoma cells by blocking PI3K/AKT signal pathway [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1381-1389.
- [15] Jin D, Yang S, Wu S, *et al.* A functional PVA aerogel-based membrane obtaining sutureability through modified electrospinning technology and achieving promising anti-adhesion effect after cardiac surgery [J]. *Bioact Mater*, 2022, 10: 355-366.
- [16] Zhao N, Gui X, Fang Q, *et al.* Graphene quantum dots rescue angiogenic retinopathy via blocking STAT3/Periostin/ERK signaling [J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 174.
- [17] Shan G, Bi G, Bian Y, *et al.* Genomic and tumor microenvironment differences between cell cycle progression pathway altered/non-altered patients with lung adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 843528.
- [18] Liao N, Sun L, Chen J, *et al.* A novel polysaccharide conjugate from *Bullacta exarata* induces G1-phase arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(3): 384.
- [19] Yan Z Q, Ding S Y, Chen P, *et al.* A water-soluble polysaccharide from *Eucommia folium*: The structural characterization and anti-tumor activity *in vivo* [J]. *Glycoconj J*, 2022, 39(6): 759-772.
- [20] Jiao J, Yu J, Ji H, *et al.* Synthesis of macromolecular Astragalus polysaccharide-nano selenium complex and the inhibitory effects on HepG2 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 211: 481-489.
- [21] Zhao Y, Xiao W, Peng W, *et al.* Oridonin-loaded nanoparticles inhibit breast cancer progression through regulation of ROS-related Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 600579.
- [22] Kim D, Amatya R, Hwang S, *et al.* BSA-silver nanoparticles: A potential multimodal therapeutics for conventional and photothermal treatment of skin cancer [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4): 575.
- [23] Gao P, Ren G, Liang J, *et al.* STAT6 upregulates NRP1 expression in endothelial cells and promotes angiogenesis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 823377.
- [24] You X, Sun W, Wang Y, *et al.* Cervical cancer-derived exosomal miR-663b promotes angiogenesis by inhibiting vinculin expression in vascular endothelial cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 684.
- [25] Yang J, Zhu S, Yong J, *et al.* A nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatocellular carcinoma: Single-center analyses with internal validation [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 616976.
- [26] Li C, Wu X, Zhang H, *et al.* A Huaier polysaccharide restrains hepatocellular carcinoma growth and metastasis by suppression angiogenesis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 75: 115-120.
- [27] Zhu T, Cheng Z, Peng X, *et al.* HIF-1 α RNAi combined with Asparagus polysaccharide exerts an antiangiogenesis effect on hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9987383.
- [28] Ren F, Wu K, Yang Y, *et al.* Dandelion polysaccharide exerts anti-angiogenesis effect on hepatocellular carcinoma by regulating VEGF/HIF-1 α expression [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 460.
- [29] Feng B, Zhu Y, Su Z, *et al.* Basil polysaccharide attenuates hepatocellular carcinoma metastasis in rat by suppressing H3K9me2 histone methylation under hepatic artery ligation-induced hypoxia [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt B): 2171-2179.
- [30] Cheng W, Cheng Z, Weng L, *et al.* Asparagus polysaccharide inhibits the hypoxia-induced migration, invasion and angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells partly through regulating HIF1 α /VEGF expression via MAPK and PI3K signaling pathway [J]. *J Cancer*, 2021, 12(13): 3920-3929.
- [31] Ying Y, Hao W. Immunomodulatory function and anti-tumor mechanism of natural polysaccharides: A review [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1147641.
- [32] Zhao Y, Yan B, Wang Z, *et al.* Natural polysaccharides with immunomodulatory activities [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(2): 96-106.
- [33] Lan H, Xu J, Zong W, *et al.* Immunomodulatory effects of *Fructus corni* acidic polysaccharide and its selenium nanoparticles composites in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(Pt 2): 136818.
- [34] Song M, Li Z H, Gu H S, *et al.* *Ganoderma lucidum* spore polysaccharide inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by altering macrophage polarity and induction of apoptosis [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6696606.
- [35] Yang Z, Liu Z, Xu J, *et al.* Study on the physicochemical properties and immunomodulatory anti-tumor effect of the *Pholiota adiposa* polysaccharide [J]. *Food Funct*, 2022, 13(9): 5153-5165.
- [36] Wang M, Wichienchot S, He X, *et al.* *In vitro* colonic fermentation of dietary fibers: Fermentation rate, short-chain fatty acid production and changes in microbiota [J]. *Technol Trends Food Sci*, 2019, 88: 1-9.
- [37] Liu C, Jiang W, Yang F, *et al.* The combination of microbiome and metabolome to analyze the cross-cooperation mechanism of *Echinacea purpurea* polysaccharide

- with the gut microbiota *in vitro* and *in vivo* [J]. *Food Funct*, 2022, 13(19): 10069-10082.
- [38] Ren Z, Li A, Jiang J, *et al.* Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1014-1023.
- [39] Jing G, Xu W, Ma W, *et al.* *Echinacea purpurea* polysaccharide intervene in hepatocellular carcinoma via modulation of gut microbiota to inhibit TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261(Pt2): 129917.
- [40] Zhao J, He R, Zhong H, *et al.* A cold-water extracted polysaccharide-protein complex from *Grifola frondosa* exhibited anti-tumor activity via TLR4-NF- κ B signaling activation and gut microbiota modification in H22 tumor-bearing mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 239: 124291.
- [41] Wilk G, Braun R. Integrative analysis reveals disrupted pathways regulated by microRNAs in cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(3): 1089-1101.
- [42] Li H, Zhao X, Shan H, *et al.* MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis: Involvement in pathogenesis and potential use in diagnosis and therapeutics [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(6): 531-539.
- [43] Yan H, Ma X, Mi Z, *et al.* Extracellular polysaccharide from *Rhizopus nigricans* inhibits hepatocellular carcinoma via miR-494-3p/TRIM36 axis and cyclin E ubiquitination [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(4): 608-619.
- [44] El-Far Y M, Khodir A E, Emarah Z A, *et al.* Fucoidan ameliorates hepatocellular carcinoma induced in rats: Effect on miR143 and inflammation [J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(8): 1498-1510.
- [45] 陈永芳, 李艳珂, 张淑静. 茯苓多糖通过 LncRNA HCG11/miR-539-3p 调控肝癌细胞自噬、化疗耐药的机制 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(22): 322-330.
- [46] He Z, Guo T, Cui Z, *et al.* New understanding of *Angelica sinensis* polysaccharide improving fatty liver: The dual inhibition of lipid synthesis and CD36-mediated lipid uptake and the regulation of alcohol metabolism [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 207: 813-825.
- [47] Li X, Liu Y, Wang S, *et al.* The polysaccharides from the aerial parts of *Bupleurum chinense* DC attenuate epilepsy-like behavior through oxidative stress signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7907814.

[责任编辑 解学星]