

中药多糖免疫调节作用机制研究进展

赖梦亭, 肖平*, 方悦悦, 麦提敏·麦提萨伍尔, 宿树兰*, 段金廛

南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心/中药资源产业化与方剂创新药物国家地方联合工程研究中心/
江苏省方剂高技术研究重点实验室, 江苏 南京 210023

摘要: 中药多糖因在免疫调节方面作用明确, 近年来受到国内外医药从业者广泛关注, 但是中药多糖的研究尚处在起步阶段, 缺乏权威的结构表征方法、多方位的免疫调节机制探究途径。通过对近年来中药多糖对免疫器官、免疫细胞的免疫调节作用, 多糖受体的研究进展及中药多糖在调节肠道菌群方面的潜能进行综述, 为中药多糖在免疫调节方面的深入研究和进一步开发与利用提供思路。

关键词: 中药多糖; 免疫调节机制; 免疫细胞; 信号通路; 多糖受体; 肠道菌群

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)10-3337-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.031

Research progress on immune regulation mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharide

LAI Meng-ting, XIAO Ping, FANG Yue-yue, MEMITIMIN Metsawur, SU Shu-lan, DUAN Jin-ao

Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, National and Local Collaborative Engineering Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization and Formulae Innovative Medicine, and Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of TCM Formulae, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Traditional Chinese medicine polysaccharide has been widely concerned by medical practitioners at home and abroad in recent years because of its clear role in immune regulation. However, the research of traditional Chinese medicine polysaccharide is still in the exploratory stage, lacking authoritative structural characterization methods and multi-faceted immune regulation mechanism. In this paper, the immunomodulatory effects of traditional Chinese medicine polysaccharides on immune organs and immune cells, the research progress of polysaccharide receptors and the potential of traditional Chinese medicine polysaccharides in regulating intestinal flora were reviewed in recent years, to provide ideas for further research, development and utilization of polysaccharide in immune regulation.

Key words: traditional Chinese medicine polysaccharide; immune regulation mechanism; immune cells; signaling pathway; polysaccharide receptor; intestinal flora

多糖与蛋白质、核苷酸被称作是维持生命活动的 3 大物质, 在机体各项生命活动中具有重要作用, 且具有多种药理活性^[1-2]。中药多糖在免疫调节方面作用明确, 被称为天然的免疫调节剂。大量研究表明, 中药多糖对免疫系统的调节作用包括促进免疫器官及免疫细胞生长、激活免疫细胞、

促进免疫因子的释放^[3-4]。Tang 等^[5]研究发现微生物群可通过酵解多糖促进有益菌乳酸菌和双歧杆菌, 产生短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 进而使机体发挥免疫调节作用。中药多糖免疫调节作用是多方协同作用的结果, 其协同机制亟待阐明。本文通过对近年来中药多糖对免

收稿日期: 2022-12-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703642); 江苏省中医药科技发展计划项目 (MS2021004); 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心重点项目 (ZDXM-2022-06); 南京中医药大学自然科学基金青年项目 (NZY81703642); 2021 年康缘大学生创新创业训练计划项目 (kyxyc08)

作者简介: 赖梦亭 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药资源生产与开发利用。Tel: 18070592432 E-mail: laimengtingg@163.com

***通信作者:** 肖平, 男, 博士, 助理研究员, 从事中药资源化学与中药药效物质基础研究。

Tel: (025)85811917 E-mail: xiaoping@njucm.edu.cn

宿树兰, 女, 教授, 博士生导师, 从事中药功效物质基础与作用机制研究。Tel: (025)85811917 E-mail: sushulan@njucm.edu.cn

疫器官、免疫细胞的免疫调节作用,多糖受体的研究进展及中药多糖在调节肠道菌群方面的潜能进行综述,为中药多糖的免疫调节机制的深入研究和开发利用提供依据。

1 中药多糖对免疫系统的调节作用

中药多糖可以直接促进免疫器官和免疫细胞的生长,并通过与免疫细胞表面的受体结合,激活多种信号通路,调节机体促炎因子、抗炎因子和趋化因子水平,进而调节免疫系统^[6]。李凤娇等^[7]发现大枣多糖可通过诱导淋巴细胞增殖、升高白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、IL-6、IL-10、IL-12 表达,提高机体免疫功能。汪艳群^[8]发现五味子多糖可刺激淋巴细胞增殖,促进淋巴细胞分泌 γ -干扰素、IL-4 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 分泌,促进 B 淋巴细胞分泌非特异性的免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 和 IgG。Chen 等^[9]发现羊栖菜多糖可通过核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路升高小鼠腹腔巨噬细胞中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、一氧化氮等 mRNA 表达,进而发挥免疫调节作用。Li 等^[10]发现霍山石斛多糖通过巨噬细胞膜表面的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,进而激活巨噬细胞。

1.1 对免疫器官的调节作用

免疫器官分为中枢和外周免疫器官,中枢免疫器官包括胸腺和骨髓,是免疫细胞分裂、分化和成熟的场所,外周免疫器官包括淋巴和脾脏,是成熟 T 细胞和 B 细胞的定居场所。因此,免疫器官脏器指数可以反映机体免疫功能的强弱。刘洋等^[11]发现从灵芝菌托、菌柄和菌盖中提取的多糖均能提高环磷酰胺免疫抑制小鼠的免疫器官指数,增强 B 淋巴细胞增殖、脾自然杀伤细胞 (natural killer, NK) 活性,增加细胞因子 IL-2、IL-6、TNF- α 及 IgG 释放。银慧慧等^[12]发现桃金娘果多糖可显著提高小鼠胸腺和脾脏指数,促进免疫器官生长,血常规结果表明桃金娘果多糖能够升高血中红细胞、白细胞、吞噬细胞水平。Ayeka 等^[13]发现甘草多糖可提高 CT26 荷瘤 BALB/c 小鼠的脾/胸腺指数,激活 CD4⁺和 CD8⁺免疫细胞群,增加 T 淋巴细胞数量,增加 IL-2、IL-6、IL-7 水平,降低 TNF- α 的水平。刘文立等^[14]

发现白及多糖能升高 CT26 荷瘤小鼠脾脏和胸腺指数,从而增强机体免疫功能,发挥抗肿瘤作用。Li 等^[15]通过比较硒化前后百合多糖免疫调节活性,发现硒化后多糖活性升高,但硒化前后百合多糖均能提高小鼠免疫器官指数、升高血清 γ -干扰素、IL-6、IgG 和 IgM 表达、促进淋巴细胞增殖。Liu 等^[16]通过研究猴头菌多糖对番鸭呼肠孤病毒 (muscovy duck reovirus, MDRV) 感染雏鸭免疫力的影响,发现猴头菇多糖可改善感染雏鸭早期法氏囊、肝、脾、胸腺脏器指数下调情况,苏木素-伊红染色结果表明猴头菇多糖可以减轻 MDRV 对雏鸭免疫器官的损伤,DNA 断裂的原位末端标记法和死亡因子配体检测发现猴头菇多糖可以抑制 MDRV 感染后期免疫器官淋巴细胞凋亡。

1.2 对免疫细胞的调节作用

1.2.1 对淋巴细胞的调节作用 中药多糖一方面可以直接激活淋巴细胞发挥免疫调节作用,另一方面可以刺激淋巴细胞分泌细胞因子,调控相关基因表达,从而实现免疫调节。银杏多糖可通过减少小鼠 G₀/G₁ 期细胞阻滞、促进 DNA 合成,从而促进淋巴细胞增殖^[17]。党参多糖可通过下调小鼠 T 细胞 CD8⁺ 水平,提高 T 淋巴细胞 CD4⁺/CD8⁺ 的值,维持 T 淋巴细胞平衡,抵抗氧化应激的干扰作用^[18]。黄精多糖通过促进环磷酰胺诱导的免疫抑制雏鸡外周淋巴细胞进入 S 期和 G₂/M 期,减少细胞凋亡,上调 IL-2、IL-6 和 γ -干扰素的基因表达,促进外周血 T 淋巴细胞的增殖^[19]。东方栓菌多糖可通过增强昆明小鼠 TNF 基因的转录而增强 NK 细胞活化,促使其分泌 IL-2、TNF- α , 进而增强免疫^[20]。Zou 等^[21]用果胶酶将党参多糖水解为含有半乳糖醛酸端基的片段,该特征片段可以增加小鼠脾指数,升高血清中 IL-6、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、TNF- α 、IgA 含量和 CD4⁺/CD8⁺ 水平,具有更好的免疫调节活性。

1.2.2 对巨噬细胞的调节作用 中药多糖可以提高巨噬细胞的吞噬能力,增强巨噬细胞增殖,刺激巨噬细胞分泌与免疫相关的细胞因子,增强机体的免疫防御能力^[21]。Zhang 等^[22]从红参中提取得到一种由 77.85% 葡萄糖组成,主链为 1,4- α -糖苷键,支链为 1,4,6- α -糖苷键的红参多糖组分可显著提高巨噬细胞存活率和吞噬功能,促进一氧化氮释放,增加 IL-6、IL-12 和 TNF- α 的表达,表明多糖对巨噬细胞及相关因子的调节作用可能与葡萄糖和 α 糖苷键有

关。烟曲霉菌是一种能够进入人体并能够释放多种蛋白酶而损害机体的致病菌,可诱发炎症,纪晓月等^[23]发现白及多糖可显著降低烟曲霉菌共孵育巨噬细胞内的模式识别受体凝集素样低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like low density lipoprotein receptor-1, *LOX-1*) 及 *IL-1 β* 、*IL-6* 和 *TNF- α* 的 mRNA 表达,改善巨噬细胞炎症现象,单核细胞起源于骨髓造血干细胞,当机体受外界感染引发炎症时,单核细胞进入组织器官的炎症部位可以进一步分化为巨噬细胞,参与机体免疫。Minato 等^[24]发现桔梗多糖可以促进单核细胞向具有增强抗炎特性的巨噬细胞亚型分化。对人白血病单核 THP-1 细胞分化后的巨噬细胞亚型给予脂多糖和 γ -干扰素诱导炎症,发现桔梗多糖可抑制脂多糖和 γ -干扰素刺激的巨噬细胞分泌 *TNF- α* 和 *IL-6*、促进 *IL-10* 分泌,减轻炎症。Park 等^[25]发现岩藻多糖可以抑制脂多糖诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 蛋白的表达,抑制 *IL-1 β* 、*IL-13*、*TNF- α* 、*IL-6*、 γ -干扰素表达。

1.2.3 对树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的调节作用 DCs 可以通过 3 种途径增强免疫系统功能:上调细胞因子的表达;将抗原肽呈递给位于淋巴和脾脏的 T 细胞;分泌炎症因子,诱导 T 细胞分化

为辅助性 T 细胞 (T helper cells, Th) 和细胞毒性 T 细胞,被 DCs 刺激的 T 细胞进一步发挥免疫功能^[26]。陈艳平等^[27]发现枸杞多糖可以刺激 DCs 释放一氧化氮,增加 *IL-6*、*IL-10*、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemo-attractant protein-1, MCP-1)、 γ -干扰素和 *TNF- α* 含量,促进 DCs 表面分子 CD11c、主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHCII)、CD80 和 CD86 表达,促进 DCs 成熟。董晓筱等^[28]研究发现枸杞多糖、云芝多糖、灵芝多糖、香菇多糖、黄芪多糖均可上调小鼠髓源性 DCs 表面的 CD80、CD86 和 MHCII 分子表达,促进小鼠髓源性 DCs 释放 *IL-6*、*IL-12*、p40 和 *TNF- α* 。Feng 等^[29]发现肉苁蓉多糖可促进 DCs 成熟,促进 CD4⁺、*IL-6*、*IL-10*、 γ -干扰素、*TNF- α* 等细胞因子,且与 TLR4 受体相关的 NF- κ B 途径有关。

目前,检测免疫器官脏器指数、细胞因子和免疫球蛋白水平已成为评价中药多糖免疫调节作用的常用手段。但是众多证据表明中药多糖可通过多途径、多环节、多靶点共同发挥免疫调节作用。中药多糖可以通过多种受体及其下游信号通路促进免疫器官和免疫细胞的生长,调节机体促炎因子、抗炎因子和趋化因子水平,调节血清中免疫球蛋白水平,见表 1。因此在研究过程中,还需要结合分子生物学、免疫荧光技术、蛋白质组学等技术从受体和免疫信号通路深入研究其作用机制。

表 1 多糖对免疫器官及免疫细胞的作用

Table 1 Effects of polysaccharides on immune organs and immune cells

多糖	模型	剂量	作用机制	文献
灵芝多糖	环磷酰胺诱导 BALB/c 雌性小鼠 免疫抑制模型	30 mg·kg ⁻¹	增加脾、胸腺指数、巨噬细胞吞噬指数,促进淋巴细胞增殖及细胞因子 <i>IL-2</i> 、 <i>IL-6</i> 、IgG、 <i>TNF-α</i> 释放	11
桃金娘果多糖	环磷酰胺诱导昆明小鼠免疫抑制 模型	100 mg·kg ⁻¹	增加脾、胸腺指数、血清 <i>IL-1β</i> 、 <i>IL-6</i>	12
甘草多糖	CT26 荷瘤 BALB/c 小鼠	500 mg·kg ⁻¹	提高小鼠的脾、胸腺指数,激活 CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ 免疫细胞群,增加 T 淋巴细胞数量,增加血清 <i>IL-2</i> 、 <i>IL-6</i> 、 <i>IL-7</i> 水平,降低 <i>TNF-α</i> 水平	13
白及多糖	结肠癌 CT26 荷瘤小鼠	100~400 mg·kg ⁻¹	升高小鼠脾、胸腺指数、提高脾脏淋巴细胞活性,增加血清中 <i>IL-2</i> 和 γ -干扰素、外周血 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平,增加脾脏 TLR4、NF- κ B p65 蛋白表达水平	14
硒化百合多糖	环磷酰胺诱导昆明小鼠免疫抑制 模型	25~100 mg·kg ⁻¹	改善免疫器官指数、提高血清中 γ -干扰素、 <i>IL-6</i> 、IgG 和 IgM 含量、促进淋巴细胞增殖	15
猴头菇多糖	MDRV 感染雏鸭	0.2 g·L ⁻¹	回调 MDRV 感染早期法氏囊、肝、脾、胸腺脏器指数,降低免疫器官淋巴细胞的凋亡	16

续表 1

多糖	模型	剂量	作用机制	文献
银杏多糖	正常 BALB/c 小鼠淋巴细胞	25~400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	增加小鼠脾淋巴细胞增殖, 减少 G_0/G_1 期细胞的阻滞、促进 DNA 合成, 维持 γ -干扰素/IL-4 (Th1/Th2) 动态平衡	17
党参多糖	氢化可的松诱导雄性 BALB/c 小鼠炎症模型	100~500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	下调小鼠 T 细胞 $\text{CD}8^+$ 水平, 提高 T 淋巴细胞 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 值, 维持 T 淋巴细胞平衡, 抵抗氢化可的松的干扰作用	18
黄精多糖	环磷酰胺诱导鸡免疫抑制模型	饲料添加 (800 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	促进免疫器官的细胞进入 S 期和 G_2/M 期, 抑制法氏囊、胸腺和脾的细胞凋亡	19
东方栓菌多糖	正常昆明小鼠	80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	增强腹腔巨噬细胞一氧化氮释放、增强脾 NK 细胞和 T 细胞活性, 升高血清 IL-2、TNF- α 、IgA、IgG 和 IgM 水平, 回调超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化相关酶水平	20
党参多糖	雌性 C3H/HeJ 小鼠	100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	升高脾脏指数、升高血清 TGF- β 、TNF- α 、IL-6、IgA 含量和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ T 淋巴细胞值	21
红参多糖	RAW264.7 细胞	100~400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	提高巨噬细胞存活率和巨噬细胞吞噬功能, 促进一氧化氮释放, 增强 IL-6、IL-12 和 TNF- α 的表达	22
白及多糖	烟曲霉菌感染的 RAW264.7 细胞	64~128 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	降低烟曲霉菌刺激引起的巨噬细胞模式识别受体 LOX-1 和下游炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α mRNA 表达	23
香菇多糖	脂多糖+ γ -干扰素诱导的 THP-1 细胞模型	0.1~1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制 THP-1 细胞 TNF- α 、IL-6、IL-10 的分泌, 减轻单核细胞向巨噬细胞分化时的炎症现象	24
岩藻多糖	脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞炎症模型	4~32 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞 iNOS 和 COX-2 蛋白的表达, 抑制 IL-1 β 、IL-13、TNF- α 、IL-6、 γ -干扰素表达	25
枸杞多糖	正常 C57BL/6 小鼠骨髓源 DCs	25~200 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	增加一氧化氮、IL-6、IL-10、MCP-1、 γ -干扰素和 TNF- α 含量, 促进 DCs 表面分子 CD11c、MHC-II、CD80 和 CD86 表达, 以促进 DCs 成熟	27
枸杞、云芝、灵芝、香菇、黄芪多糖	正常 C57BL/6 小鼠骨髓源 DCs	100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	使小鼠骨髓来源 DCs 表面的 CD80、CD86 和 MHCII 分子表达上调, 使小鼠髓源性 DCs 释放的 IL-6、IL-12 和 TNF- α 增加	28
肉苁蓉多糖	雌性 C57BL/6 小鼠、DCs 细胞	200~800 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	促进 DCs 细胞成熟, 升高小鼠脾淋巴细胞 IL-4、IL-12、 γ -干扰素和 TNF- α 水平, 上调 CD40、CD80、CD86 和 MHC-II 水平	29

2 中药多糖发挥免疫调节作用相关受体

随着多糖研究深入, 已有研究发现多糖可通过与细胞表面特定受体 [包括 TLR、补体受体 3 (III type complement receptors, CR3)、Dectin-1 受体、甘露糖受体 (mineralocorticoid receptor, MR)、清道夫受体 (scavenger receptor, SR)] 结合^[30], 激活受体下游信号通道, 促进相关细胞因子的释放和相关蛋白的表达而发挥免疫调节作用^[31]。此外, Ca^{2+} 也可以激活免疫相关通路起到免疫调节作用。

2.1 TLRs

TLRs 是一个跨膜蛋白家族, 其特点是识别几乎所有微生物中存在的配体并对危险信号作出反应,

激活下游相关通路, 产生免疫效应。近年报道最多的 TLR 下游通路当属 NF- κB 通路^[32], 如图 1 所示, 被多糖激活的 TLR2 和 TLR4 受体会激活髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88), MyD88 与 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinases, IRAK) 结合, 激活 TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 和 I κB 激酶复合体, 其复合体 I κB 激酶 β (inhibitor κB kinase β , IKK β) 诱导 NF- κB 抑制蛋白激酶 I κB 磷酸化, 增加 TNF- α 、IL-1、IL-6 等的转录表达。Zhang 等^[33]发现冬虫夏草多糖可增加 RAW264.7 细胞和 C57BL/6 小鼠肠系膜淋巴结免疫细胞一氧化

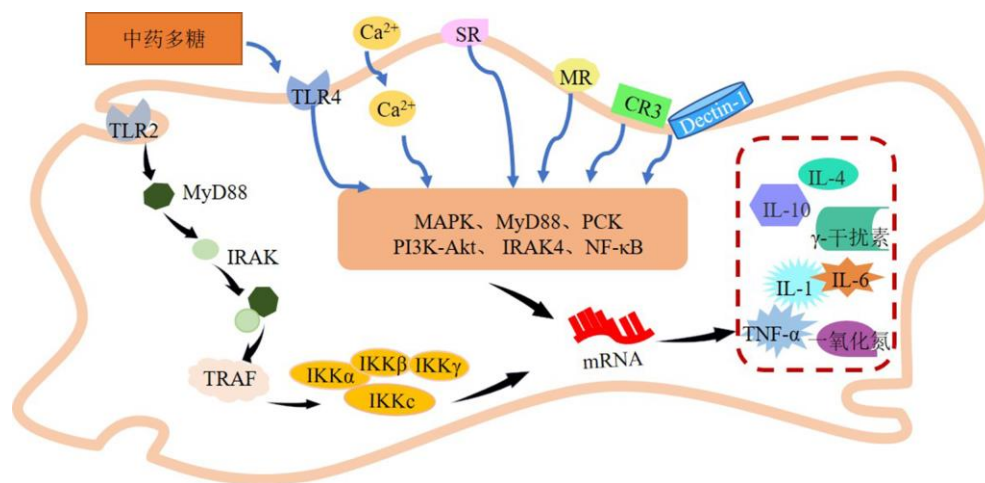


图 1 相关受体介导的多糖免疫调节作用机制

Fig. 1 Mechanism of immunomodulatory action of related receptor-mediated polysaccharides

氮、TNF- α 和 IL-6 的产生，激活小鼠髓源巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMDMs) 细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38 蛋白磷酸化，进而激活 p38 MAPK 信号通路，TLR4 抑制剂 (TAK-242) 可显著抑制 RAW264.7 细胞 TLR1、TLR4 和 TLR6 的表达、IL-6、TNF- α 的分泌和 p38 MAPK 的磷酸化，而给予 TLR1/2 抑制剂后则无任何影响。在体内实验中，TLR4^{-/-}小鼠和 TLR2^{-/-}小鼠 ig 冬虫夏草多糖后取 BMDMs 细胞进行 Griess 法、酶联免疫吸附测定和流式细胞术检测，发现 TLR2^{-/-}小鼠 BMDMs 的一氧化氮、TNF- α 和 IL-6 分泌增加，TLR1、TLR4 和 TLR6 表达上调，而 TLR4^{-/-}小鼠 BMDMs 的细胞因子表达与空白组一致，表明冬虫夏草多糖可通过 TLR4 受体激活 p38 MAPK 信号通路发挥作用。Zhou 等^[34]通过研究黄芪多糖对 RAW264.7 细胞和食管腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 肿瘤携带小鼠的影响，发现黄芪多糖可以增加 RAW264.7 细胞和荷瘤小鼠一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达，但 TAK-242 和 MyD88 抑制剂 (ST-2825) 可以显著抑制其表达，表明黄芪多糖可能是通过激活 TLR4 介导 MyD88 依赖性信号通路调节机体免疫。张天等^[35]发现草苈蓉多糖可以抑制脂多糖诱导的小鼠单核巨噬 J774A.1 细胞炎症因子 TNF- α 和 IL-6、IL-1 β 的分泌，降低炎症 J774A.1 细胞 COX-2、TLR4、IRAK4、MyD88 及 NF- κ B 蛋白表达水平，表明草苈蓉多糖抑制炎症反应与抑制 TLR/NF- κ B 通道有关，也提示了多糖对

免疫作用的调节可能是双向的。灰树花多糖^[36]通过 TLR4 受体激活 RAW264.7 细胞内的 MyD88，促进细胞内 IKK β 的表达，并将 NF- κ B p65 亚基转移到细胞核中，增加一氧化氮、IL-1 β 、IL-10、MCP-3 等水平。仙人掌多糖^[37]在基因水平上通过激活 TLR4 信号传导的 MyD88 依赖性途径，从而提高 RAW264.7 细胞中 TLR4、TRAF6、IKK β 基因表达，产生免疫激活作用。秋葵多糖^[38]通过 TLR2 和 TLR4 受体介导的 NF- κ B 和 MAPKs 信号途径激活 RAW264.7 细胞，诱导细胞内 p65、I κ B α 、p38、ERK1/2 和 JNK 的磷酸化；降低一氧化氮、IL-10 和 TNF- α 表达。TLR4 激活免疫调节机制见表 2。

2.2 CR3 受体

CR3 是一种高度糖基化的白细胞黏附受体，分布于巨噬细胞、NK 细胞、细胞毒性 T 细胞和 B 细胞表面，参与细胞黏附和信号传导过程^[39]。Lan 等^[40]发现龙眼多糖可显著增强脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞的吞噬功能，增加一氧化氮、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生，在巨噬细胞培养液中加入 CR3 和 Ca²⁺抗体后巨噬细胞 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达显著降低，RNA 测序结果表明加入 CR3 和 Ca²⁺抗体的巨噬细胞中 MAPKs 和 PI3K/Akt 通路的基因表达显著增加，因此，龙眼多糖可发挥免疫调节作用与激活 MAPKs 和 PI3K/Akt 信号通路有关。Talapphet 等^[41]发现经蒲公英多糖可升高 RAW264.7 细胞中 iNOS、IL-6、IL-1 β 、IL-10 和 TNF- α mRNA 表达，且 MAPK 磷酸化显著增加，RAW264.7 细胞的激活涉及细胞表面 TLR2、TLR4 和 CR3 受体的 MAPK 和 NF- κ B 信号通路发挥免疫调节作用。Liao 等^[42]

表 2 TLR4 受体介导多糖免疫调节机制

Table 2 Immunomodulatory mechanism of polysaccharides mediated by TLR4 receptor

多糖	模型	作用通路	作用机制	文献
白及多糖	结肠癌 CT26 荷瘤小鼠	NF- κ B	升高小鼠脾脏、胸腺指数、脾脏淋巴细胞活性, 增加血清中 IL-2 和 γ -干扰素、外周血 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 水平, 增加脾脏 TLR4、MyD88、NF- κ B p65 蛋白表达	14
肉苁蓉多糖	C57BL/6 小鼠、DCs 细胞	NF- κ B	促进 DCs 细胞成熟, 升高 IL-4、IL-12、 γ -干扰素和 TNF- α 水平, 上调 CD40、CD80、CD86 和 MHC-II 水平	29
冬虫夏草多糖	RAW264.7 细胞、C57BL/6 小鼠、p38 MAPK TLR2 或 TLR4 基因敲除 C57BL/6 小鼠	p38 MAPK	增加 RAW264.7 细胞和 WT BMDMs 中一氧化氮、TNF- α 和 IL-6 的产生, 激活 ERK1/2、JNK 和 p38 磷酸化进而激活 p38 MAPK 信号通路	33
黄芪多糖	RAW264.7 细胞、EAC 荷瘤小鼠	NF- κ B	激活 TLR4 介导的 MyD88 依赖性信号通路, 增加一氧化氮、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达	34
草苁蓉多糖	J774A.1 细胞	NF- κ B	增加 TNF- α 和 IL-6、IL-1 β 的分泌, 降低 J774A.1 细胞中 COX-2、TLR4、IRAK4、MyD88 及 NF- κ B 蛋白表达	35
灰树花多糖	RAW264.7 细胞	NF- κ B	促进 MyD88、IKK β 并将 NF- κ B p65 亚基转移到细胞核中, 增加一氧化氮、IL-1 β 、IL-10、MCP-3 等水平	36
仙人掌多糖	RAW264.7 细胞	NF- κ B	增强 TLR4、TRAF6 及 IKK β 基因表达及 TLR4、MyD88、TRAF6 的蛋白表达	37
秋葵多糖	RAW264.7 细胞	NF- κ B、JNK、MAPKs	诱导 p65、I κ B α 、p38、ERK1/2 和 JNK 的磷酸化; 降低一氧化氮、IL-10 和 TNF- α 表达	38

发现竹荪子实体多糖可以通过调节 RAW264.7 细胞表面的 CR3 受体, 升高一氧化氮、TNF- α 和 IL-6 的分泌水平, 进而发挥免疫调节作用。

2.3 Dectin-1 受体

Dectin-1 是哺乳动物体内 DCs 的一个特异性受体, 因而将它归类为 DCs 相关 C 型凝集素样 (C-type lectin-like domain, CTLD) 受体^[43], 该受体在多种髓系细胞内均有表达, Dectin-1 除了可以结合外源性多糖, 还可以结合 T 细胞表面的内源性配体, 具有双重识别作用^[44]。Dectin-1 通过识别由 β -1,3 和 β -1,6 链为主链连接而成 β -葡聚糖, 诱导多种细胞因子和趋化因子的产生, 激活机体免疫系统。Deng 等^[45]发现竹荪子实体多糖可通过 TLR4 受体激活巨噬细胞吞噬活性, 增加 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌, 激活 MAPK 通路, 促进 NF- κ B p65 的磷酸化和核转位, 而 Dectin-1 抗体则可降低其活性, 表明竹荪子实体多糖通过 Dectin-1 和 TLR4 受体共同激活 MAPK 和 NF- κ B 通路, 增强巨噬细胞免疫活性。

2.4 MR 受体

MR 含有 II 型纤维连接蛋白 (fibronectintype II, FNII)、半胱氨酸和 8 个糖串连的 CTLD 结构

域, 可以识别甘露糖、岩藻糖和 L-乙酰葡萄糖氨, 参与先天性和获得性免疫^[46]。MR 与多糖结合后可以增加巨噬细胞的吞噬活性, 产生活性氧, 激活巨噬细胞中 NF- κ B, 诱导细胞因子的分泌。郭振军等^[47]通过研究大黄多糖和当归多糖与腹腔巨噬细胞 MR 的特异性结合及其对免疫功能的影响, 发现大黄多糖和当归多糖可以促进腹腔巨噬细胞分泌 TNF- α , 而 MR 受体的拮抗剂甘露糖可以完全阻断大黄多糖对腹腔巨噬细胞 TNF- α 的分泌增强作用、部分拮抗当归多糖对 TNF- α 的分泌增强作用, 说明大黄多糖和当归多糖通过 MR 发挥作用, 但是 2 种多糖对 IL-4 的分泌没有影响, 说明大黄多糖和当归多糖主要通过 Th1 型细胞免疫发挥作用。帅小雪^[48]研究发现黑灵芝多糖可以下调脂多糖诱导的小鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力、IL-1 β 表达, 而 MR 抗体并不能下调其表达, 给予不同浓度黑灵芝多糖刺激会使 TLR4 和 MR mRNA 表达升高, 表明在小鼠腹腔巨噬细胞内, NF- κ B p65 蛋白表达受 TLR4 和 MR 共同调节。

2.5 SR 受体

SR 在动脉粥样硬化病程中有利于泡沫细胞形成的糖蛋白主要分布于巨噬细胞^[49]。目前共有 3 类 6

种不同结构的 SR, 分别是 A 型 (SR-A1、SR-A2 和 MARCO)、B 型 (SR-B1 和 CD36) 和果蝇 C 型^[50]。Nakamura 等^[51]通过研究岩藻多糖对 SR 基因敲除小鼠腹腔巨噬细胞的影响, 发现岩藻多糖可通过 SR 介导的 p38 MAPK 及 NF- κ B 信号通路激活巨噬细胞分泌一氧化氮。燕李晨^[52]以巨噬细胞源性泡沫细胞为研究对象发现黄芪多糖可以上调泡沫细胞 SR-B1 表达水平, 促进巨噬细胞排除胆固醇。

2.6 Ca^{2+}

Ca^{2+} 是机体内具有多功能的阳离子, 其功能之一是充当细胞内外的信使, Ca^{2+} 在免疫细胞内外的流动会导致细胞电信号发生变化, 进而影响生物膜内外信号传导的类型和时间。山豆根多糖可以增强 T 淋巴细胞膜上蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活性, 进而增加一氧化氮和 IL-2 含量和细胞质游离 Ca^{2+} 浓度, 而 Ca^{2+} 阻滞剂 (硝苯地平) 可抑制 IL-2 表达, 表明 Ca^{2+} 可参与 T 淋巴细胞免疫激活作用^[53]。Pu 等^[54]以 NiCl_2 作为钙通道阻滞剂降低细胞内 Ca^{2+} 浓度, 通过对比茯苓多糖组和茯苓多糖+ NiCl_2 组的 RAW264.7 细胞内相关蛋白表达, 发现茯苓多糖组细胞中 p38 和 NF- κ B 表达水平高于空白组, 而 NiCl_2 处理的细胞其蛋白的表达低于空白组, 表明 Ca^{2+} 与

茯苓多糖通过 NF- κ B 通路激活 PKC 磷酸化, 产生相关细胞因子, 发挥免疫调节作用。此外, Ca^{2+} 还可以激活 MAPKs 和 PI3K/Akt 信号通路^[40]。

Lactosylceramide 受体 (CDw17) 是 β -葡聚糖的受体, 与之结合后激活 NF- κ B 而发生核转移, CD163 被认为是 SR 的一种^[49], 虽然目前已发现的多糖受体数量有限, 但是由于多糖的结构复杂, 受体结构多样, 在后续研究中, 更多的多糖受体将会被揭示。

3 中药多糖对肠道菌群的调节作用

研究发现肠道微生物及其代谢产物可以影响机体的免疫稳态^[55], 多糖可以通过调节肠道微生态发挥免疫调节作用, 其作用机制如图 2 所示, 可以归纳为 4 方面: (1) 多糖和多糖降解的寡糖直接被肠黏膜吸纳, 加固黏膜屏障; (2) 多糖穿过黏膜层与肠上皮细胞表面多种蛋白结合发挥作用; (3) 多糖被肠道微生物分解成 SCFAs, SCFAs 激活细胞表面多种蛋白, 调节肠道细胞的炎症状态; (4) SCFAs 可以双向地调节肠道微生物的结构和丰度, 从而达到促进肠道健康, 调节机体免疫的作用^[56]。

3.1 保护肠黏膜屏障

多糖被肠道微生物发酵生成的 SCFAs 是肠上皮细胞的能量来源, 同时也能维持结肠的健康和功

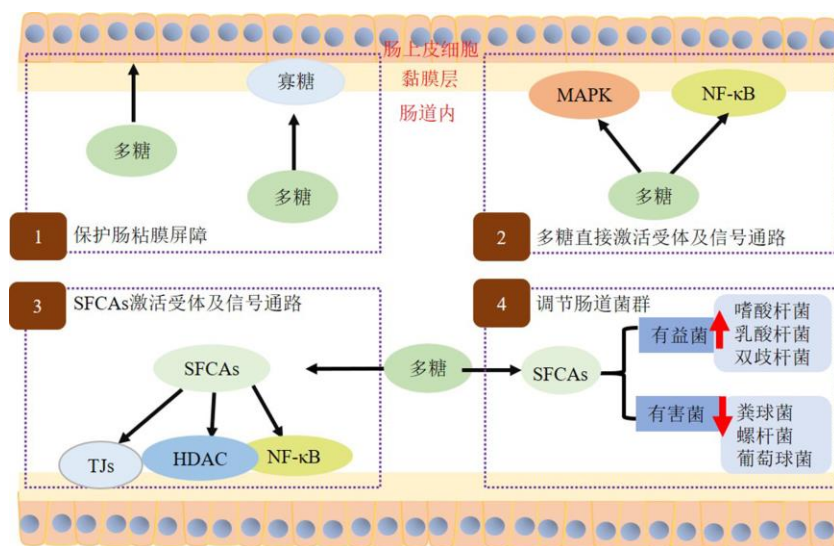


图 2 多糖通过调节肠道微生态的免疫调节作用

Fig. 2 Immunomodulatory effects of polysaccharides through regulation of intestinal microecology

能。已有研究表明, 乙酸可以有效改善底物代谢, 抑制肠道致病菌的生长; 丙酸可以改善胰腺功能, 调节肝脂沉积; 丁酸盐能促进胃肠道黏膜屏障的完整性; SCFAs 通过抑制组蛋白脱乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 和 NF- κ B, 降低 IL-1 β 、TNF-

α 等细胞因子释放, 降低结肠炎、癌变和氧化应激, 参与维持肠道功能、结肠上皮细胞形态, 促进钠吸收^[57-59]。肠道菌群可以刺激肠上皮细胞再生和脂多糖生物合成, 防止病原体入侵, 通过分泌黏液和调节连接复合体来维持肠道屏障功能^[60]。紧密连接蛋

白(tight junctions, TJs)是肠黏膜屏障的重要蛋白,可以防止有害物质从肠腔渗出。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠因肠屏障受损,肠黏膜 TJs 蛋白 ZO-1、occludin、claudin-5 基因表达降低,IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 分泌上调。Cui 等^[61]发现黄芩多糖可以上调 TJs 蛋白、occludin、claudin-5 基因的表达修复肠道屏障,降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平以减轻炎症。Ren 等^[62]发现西洋参多糖可以通过降低 IL-1 β 、IL-6、IL-17A 和 TNF- α 水平,增加结肠组织中 IL-4 和 IL-10 水平,增加 occludin 和 claudin-1 的表达来保护肠道屏障,抑制 MAPK 炎症信号通路以改善炎症状态。Xie 等^[63]发现霍山石斛多糖通过上调 TJs、黏蛋白-2、 β -防御素和 IgA 的表达增强肠屏障功能,通过刺激细胞因子的产生和免疫细胞的功能发育来调节肠道免疫屏障功能。此外也有研究发现茯苓菌丝多糖通过促进 TJs 和黏蛋白的表达恢复肠屏障功能,减轻环磷酰胺诱导的肠屏障损伤^[64]。

3.2 调节肠道微生物菌群及其代谢产物

多糖本身就是一种能量物质,被肠道菌群利用后可以改变肠道菌群的结构、丰度和代谢产物,从而实现对机体的调控。研究发现,乳酸杆菌具有提高免疫、产生抗菌物质,阻止病原微生物黏附和移位、参与维生素合成、降低胆固醇水平和抑制病原体的功能,嗜酸乳杆菌可刺激细胞分泌抗炎因子(如 TNF- β 和 IL-10),双歧杆菌可诱导免疫细胞分泌 IgG 和 IgA^[65],表明这些益生菌具有调节机体免疫功能的作用。Li 等^[66]探究了罗望子多糖体外发酵对肠道微生物群组成的影响,发现罗望子多糖可以被肠道菌群分解为 SCFAs,这些 SCFAs 会抑制肠道微生物区系致病肠杆菌属(志贺氏菌属和毛螺菌属),促进有益细菌(乳杆菌属、副杆菌属、普氏杆菌属和粪杆菌属),而乳杆菌属、副杆菌属参与了机体的抗炎症和保护胃肠道。西洋参多糖调节肠道微生物群,提高乳酸杆菌和拟杆菌的相对丰富度,并降低布劳氏菌和粪球菌的相对丰富度,促进大鼠肠道结构的恢复,减轻盐酸林可霉素引起的相关性腹泻和菌群失调,该研究为天然多糖减少抗生素不良反应提供了依据^[62]。Luo 等^[67]研究发现黄精叶多糖可以提高乳杆菌的丰度,降低乳螺科和类杆菌的丰度,黄精叶多糖给药组小鼠血清中乙酸、丙酸和丁酸的水平显著升高,且与双歧杆菌丰度呈正相关,表明黄精叶多糖可以调节肠道菌群丰度,而产生的有益菌可

能有利于 SCFAs 进入血液。Zhou 等^[68]发现枸杞多糖可以提高小鼠的胸腺和脾指数,增加血清中 TGF- β 和 IL-6 浓度和结肠内容物中分泌型 IgA 浓度,同时肠内益生菌长双歧杆菌和乳酸杆菌的丰度提高,认为枸杞多糖的免疫调节作用可能与乳酸菌属有关。

成年人的小肠展开面积近 300 m²,肠道内有数以亿万计的微生物,肠道内微生物的种类和数量变化与疾病变化密切相关,口服中药多糖首先作用于肠道,经肠道吸收才能作用于其他部位,因此肠道是中药多糖发挥免疫调节作用的首要靶点,探究其免疫调节作用机制十分重要。

4 结语与展望

虽然已有大量的研究从不同方面证明中药多糖具有免疫调节作用,但对于多糖药理活性与结构的研究远远不够,大量事实表明多糖相对分子质量、糖苷键类型、官能团、直链长短等都会影响多糖药理活性^[69]。综上所述,多糖免疫调节作用并非局限于单一受体、单一信号通路,而是多层次、多靶点、多通路涵盖对机体免疫器官、免疫细胞和肠道的多方位调节,基于此,笔者认为未来中药多糖的研究应关注以下几个方面。

4.1 多糖化学结构的研究

国内对多糖免疫调节方面的研究侧重在药理和药效方面,对多糖的化学结构研究较薄弱。但是基于已有的报道发现,多糖的化学结构或许决定着多糖是否能与受体结合^[70]。相对分子质量在 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 的多糖更容易与 TLR4 受体结合,含有硫酸基团和乙酰基的多糖更容易与 TLR4 受体结合,多糖的单糖组成中甘露糖比例高者会倾向于与 MR 结合,而葡萄糖含量高的倾向于与 TLR 受体结合,含有长支链的多糖不容易与受体结合。因此,揭示中药多糖化学结构、阐明中药多糖免疫活性与化学结构的构效关系是中药多糖深入研究亟待解决的难题,而将长链多糖中的有效片段水解并解析结构可能是一条化繁为简的有效途径。

4.2 多糖免疫抑制研究

多糖对免疫系统具有双向调节作用,但是对免疫系统的抑制作用研究较少。白鲜皮多糖具有抑制大鼠嗜碱性白血病 RBL-2H3 细胞释放 β -氨基己糖苷酶、保护细胞膜和抗氧化等抗过敏性质的活性^[71];白术多糖通过 TLR4/NF- κ B 信号通路改善类风湿性关节炎小鼠滑膜增生、层次不清和炎症情况^[72];紫菜多糖通过减少组胺和血清 IgE 的释放缓解

小鼠食物过敏状态^[73]。综上,多糖对免疫系统的抑制作用可能使多糖具有治疗自身免疫性疾病的潜力。

4.3 多糖抗抑郁研究

近年来不乏关于中药多糖对神经系统疾病具有治疗作用的报道,已有文献表明中药多糖通过 CR3 受体和 Dectine-1 受体抑制 NF- κ B 磷酸化,具有抗抑郁作用。灵芝多糖通过 NF- κ B 通路减轻小鼠抑郁行为^[74],银杏叶多糖通过调节肠道微生物起到抗抑郁的作用^[75],茯苓多糖可降低慢性不可预知温和应激小鼠体内 NF- κ B 和 TNF- α 的表达,使额叶皮质多巴胺和 5-羟色胺转换变慢^[76]。中药多糖可能会为神经系统疾病的治疗提供新的思路,值得深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张健,李全,周妍妍. 中药多糖防治阿尔茨海默病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7553-7565.
- [2] 刘伟,吴江平,袁平川,等. 中药多糖对非酒精性脂肪性肝病改善作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7566-7574.
- [3] Wang Y, Han J, Yue Y, et al. Purification, structure identification and immune activity of a neutral polysaccharide from *Cynanchum auriculatum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 237: 124-142.
- [4] Wu C, Shan J F, Feng J C, et al. Effects of dietary *Radix Rehmanniae Preparata* polysaccharides on the growth performance, immune response and disease resistance of *Luciobarbus capito* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 89: 641-646.
- [5] Tang C, Ding R X, Sun J, et al. The impacts of natural polysaccharides on intestinal microbiota and immune responses-a review [J]. *Food Funct*, 2019, 10(5): 2290-2312.
- [6] Niu X F, Yu J B, Huang Q X, et al. Immunoenhancement activity of *Bletilla striata* polysaccharide through MAPK and NF- κ B signalling pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(8): 650-660.
- [7] 李凤娇,李敬双,王一伦,等. 大枣多糖对小鼠淋巴细胞免疫调节作用的研究 [J]. 粮油食品科技, 2021, 29(1): 141-147.
- [8] 汪艳群. 五味子多糖的分离、结构鉴定及免疫活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2012.
- [9] Chen X M, Yu G Q, Fan S R, et al. *Sargassum fusiforme* polysaccharide activates nuclear factor kappa-B (NF- κ B) and induces cytokine production via Toll-like receptors [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 105: 113-120.
- [10] Li F, Cui S H, Zha X Q, et al. Structure and bioactivity of a polysaccharide extracted from protocorm-like bodies of *Dendrobium huoshanense* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 664-672.
- [11] 刘洋,陈会英,范雪枫,等. 灵芝多糖辅助 DNA 疫苗对小鼠肿瘤免疫治疗的影响 [J]. 中国食品学报, 2022, 22(5): 84-91.
- [12] 银慧慧,童艳梅,曾雪颜,等. 桃金娘果多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2022, 49(2): 731-737.
- [13] Ayeka P A, Bian Y H, Githaiga P M, et al. The immunomodulatory activities of licorice polysaccharides (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) in CT26 tumor-bearing mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 536.
- [14] 刘文立,莫海云. 白及多糖通过调节免疫作用抑制结肠癌 CT26 荷瘤小鼠肿瘤生长 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(8): 941-945.
- [15] Li S X, Bao F Y, Cui Y. Immunoregulatory activities of the selenylated polysaccharides of *Lilium davidii* var. *unicolor* Salisb *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107445.
- [16] Liu Z N, Liao L Y, Chen Q, et al. Effects of *Hericium erinaceus* polysaccharide on immunity and apoptosis of the main immune organs in Muscovy duck reovirus-infected ducklings [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 171: 448-456.
- [17] 金鑫,李敬双,王一伦,等. 银杏多糖对小鼠淋巴细胞免疫调节作用的研究 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(4): 301-306.
- [18] Deng X L, Fu Y J, Luo S, et al. Polysaccharide from *Radix Codonopsis* has beneficial effects on the maintenance of T-cell balance in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108682.
- [19] Shu G, Xu D, Zhao J, et al. Protective effect of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppression in chickens [J]. *Res Vet Sci*, 2021, 135: 96-105.
- [20] Zheng Y, Zong Z M, Chen S L, et al. Ameliorative effect of *Trametes orientalis* polysaccharide against immunosuppression and oxidative stress in cyclophosphamide-treated mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 95: 1216-1222.
- [21] Zou Y F, Zhang Y Y, Fu Y P, et al. A polysaccharide isolated from *Codonopsis pilosula* with immunomodulation effects both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3632.
- [22] Zhang X Y, Liu Z J, Zhong C, et al. Structure characteristics and immunomodulatory activities of a

- polysaccharide RGRP-1b from *Radix Ginseng Rubra* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 189: 980-992.
- [23] 纪晓月, 彭旭东, 战璐, 等. 白及多糖对烟曲霉菌诱导巨噬细胞炎症的调节作用 [J]. 青岛大学学报: 医学版, 2022, 58(5): 662-666.
- [24] Minato K I, Laan L C, van Die I, *et al.* *Pleurotus citrinopileatus* polysaccharide stimulates anti-inflammatory properties during monocyte-to-macrophage differentiation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 122: 705-712.
- [25] Park J, Cha J D, Choi K M, *et al.* Fucoidan inhibits LPS-induced inflammation *in vitro* and during the acute response *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 43: 91-98.
- [26] Zhang W, Park H B, Yadav D, *et al.* Comparison of human peripheral blood dendritic cell activation by four fucoidans [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 174: 477-484.
- [27] 陈艳平, 廖海峰, 王青, 等. 不同分子量的枸杞多糖组分对树突状细胞成熟的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 385-388.
- [28] 董晓筱, 李博野, 张季瑶, 等. 五种植物粗多糖诱导小鼠骨髓来源树突状细胞成熟的体外筛选 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 23-27.
- [29] Feng S S, Yang X M, Weng X, *et al.* Aqueous extracts from cultivated *Cistanche deserticola* Y. C. Ma as polysaccharide adjuvant promote immune responses via facilitating dendritic cell activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277: 114256.
- [30] Leung M K, Liu C, Koon J M, *et al.* Polysaccharide biological response modifiers [J]. *Immunol Lett*, 2006, 105(2): 101-114.
- [31] Yu Q, Nie S P, Wang J Q, *et al.* Signaling pathway involved in the immunomodulatory effect of *Ganoderma atrum* polysaccharide in spleen lymphocytes [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(10): 2734-2740.
- [32] Yang H Y, Song X S, Wei Z M, *et al.* TLR4/MyD88/NF- κ B signaling in the rostral ventrolateral medulla is involved in the depressor effect of candesartan in stress-induced hypertensive rats [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(19): 2978-2988.
- [33] Zhang Q W, Liu M, Li L F, *et al.* *Cordyceps* polysaccharide marker CCP modulates immune responses via highly selective TLR4/MyD88/p38 axis [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 271: 118443.
- [34] 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.
- [35] 张天, 王园园, 张钊, 等. 草苈蓉多糖对脂多糖诱导的小鼠 J774A.1 巨噬细胞炎症反应的抑制作用 [J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(12): 117-122.
- [36] Hou L H, Meng M, Chen Y Y, *et al.* A water-soluble polysaccharide from *Grifola frondosa* induced macrophages activation via TLR4-MyD88-IKK β -NF- κ B p65 pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86604-86614.
- [37] 李恒, 李锐, 马景球. TLR4-MyD88 信号转导途径介导仙人掌多糖免疫调节的机制研究 [J]. 湖南农业大学学报: 自然科学版, 2021, 47(4): 419-423.
- [38] Chen Y, Zhou R G, He L X, *et al.* Okra polysaccharide-2 plays a vital role on the activation of RAW264.7 cells by TLR2/4-mediated signal transduction pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106708.
- [39] Tan S M. The leucocyte β 2 (CD18) integrins: The structure, functional regulation and signalling properties [J]. *Biosci Rep*, 2012, 32(3): 241-269.
- [40] Lan H B, Cheng Y X, Mu J J, *et al.* Glucose-rich polysaccharide from dried 'Shixia' Longan activates macrophages through Ca^{2+} and CR3- mediated MAPKs and PI3K-Akt pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 167: 845-853.
- [41] Talapphet N, Palanisamy S, Li C S, *et al.* Polysaccharide extracted from *Taraxacum platycarpum* root exerts immunomodulatory activity via MAPK and NF- κ B pathways in RAW264.7 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114519.
- [42] Liao W Z, Luo Z, Liu D, *et al.* Structure characterization of a novel polysaccharide from *Dictyophora indusiata* and its macrophage immunomodulatory activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(2): 535-544.
- [43] Ariizumi K, Shen G L, Shikano S, *et al.* Identification of a novel, dendritic cell-associated molecule, Dectin-1, by subtractive cDNA cloning [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26): 20157-20167.
- [44] Deerhake M E, Shinohara M L. Emerging roles of Dectin-1 in noninfectious settings and in the CNS [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(10): 891-903.
- [45] Deng C, Fu H T, Shang J Y, *et al.* Dectin-1 mediates the immunoenhancement effect of the polysaccharide from *Dictyophora indusiata* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 369-374.
- [46] Allavena P, Chieppa M, Monti P, *et al.* From pattern recognition receptor to regulator of homeostasis: The double-faced macrophage mannose receptor [J]. *Crit Rev Immunol*, 2004, 24(3): 179-192.
- [47] 郭振军, 刘莉, 张维璐, 等. 大黄、当归多糖对巨噬细胞甘露糖受体作用的研究 [J]. 细胞与分子免疫学杂

- 志, 2008, 24(5): 514-516.
- [48] 帅小雪. 基于甘露糖受体的黑灵芝多糖免疫调节作用及机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [49] Greaves D R, Gordon S. Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Recent insights into the biology of macrophage scavenger receptors [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(1): 11-20.
- [50] Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(1): 123-128.
- [51] Nakamura T, Suzuki H, Wada Y, et al. Fucoidan induces nitric oxide production via p38 mitogen-activated protein kinase and NF- κ B-dependent signaling pathways through macrophage scavenger receptors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(1): 286-294.
- [52] 燕李晨. 黄芪多糖对 RAW264.7 巨噬细胞源性泡沫细胞内 SR-BI、PPAR γ 及 LXR α 表达的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2014.
- [53] Hu T J, Zheng R L. Promotion of *Sophora subprostrate* polysaccharide on nitric oxide and interleukin-2 production in murine T lymphocytes: Implicated Ca²⁺ and protein kinase C [J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(1): 109-118.
- [54] Pu Y W, Liu Z J, Tian H, et al. The immunomodulatory effect of *Poria cocos* polysaccharides is mediated by the Ca²⁺/PKC/p38/NF- κ B signaling pathway in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 252-257.
- [55] Rooks M G, Garrett W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-352.
- [56] Xiao Z Y, Deng Q, Zhou W X, et al. Immune activities of polysaccharides isolated from *Lycium barbarum* L. What do we know so far? [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 229: 107921.
- [57] Peng L Y, Li Z R, Green R S, et al. Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers [J]. *J Nutr*, 2009, 139(9): 1619-1625.
- [58] Li P, Ge J B, Li H. Lysine acetyltransferases and lysine deacetylases as targets for cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2): 96-115.
- [59] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1332-1345.
- [60] Tomasello G, Mazzola M, Leone A, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(4): 461-466.
- [61] Cui L, Guan X N, Ding W B, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi polysaccharide ameliorates DSS-induced ulcerative colitis by improving intestinal barrier function and modulating gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 166: 1035-1045.
- [62] Ren D D, Li S S, Lin H M, et al. *Panax quinquefolius* polysaccharides ameliorate antibiotic-associated diarrhoea induced by lincomycin hydrochloride in rats via the MAPK signaling pathways [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 4126273.
- [63] Xie S Z, Liu B, Ye H Y, et al. *Dendrobium huoshanense* polysaccharide regionally regulates intestinal mucosal barrier function and intestinal microbiota in mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 206: 149-162.
- [64] Xie Z Y, Bai Y X, Chen G J, et al. Immunomodulatory activity of polysaccharides from the mycelium of *Aspergillus cristatus*, isolated from Fuzhuan brick tea, associated with the regulation of intestinal barrier function and gut microbiota [J]. *Food Res Int*, 2022, 152: 110901.
- [65] 史佳鹭, 李慧臻, 闫芬芬, 等. 益生菌对免疫细胞的影响及其在自身免疫性疾病中的应用 [J]. *食品工业科技*, 2020, 41(5): 354-360.
- [66] Li X J, Guo R, Wu X J, et al. Dynamic digestion of tamarind seed polysaccharide: Indigestibility in gastrointestinal simulations and gut microbiota changes *in vitro* [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 239: 116194.
- [67] Luo Y, Fang Q, Lai Y, et al. Polysaccharides from the leaves of *Polygonatum sibiricum* Red. regulate the gut microbiota and affect the production of short-chain fatty acids in mice [J]. *AMB Express*, 2022, 12(1): 35.
- [68] Zhou F, Jiang X Y, Wang T, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide (LBP): A novel prebiotics candidate for *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1034.
- [69] 曹宇欣, 李科, 秦雪梅, 等. 基于多糖受体理论的黄芪多糖质量控制研究思路 [J]. *中草药*, 2019, 50(9): 2201-2209.
- [70] Li M, Wen J, Huang X, et al. Interaction between polysaccharides and toll-like receptor 4: Primary structural role, immune balance perspective, and 3D interaction model hypothesis [J]. *Food Chem*, 2022, 374: 131586.
- [71] 刘冬, 韩吉欣, 张云, 等. 白鲜皮多糖纯化、结构表征以及抗过敏研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(10): 1627-1634.
- [72] 李梅, 蒋锦梅, 欧大明, 等. 白术多糖对类风湿性关节炎

- 炎大鼠的抗炎作用及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(4): 552-557.
- [73] Wang C, Ye Z Q, Wang Y B, *et al.* Effect of the harvest period on the structure and anti-allergic activity of *Porphyra haitanensis* polysaccharides [J]. *Food Funct*, 2022, 13(19): 10034-10045.
- [74] Li H R, Xiao Y H, Han L, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorated depression-like behaviors in the chronic social defeat stress depression model via modulation of Dectin-1 and the innate immune system [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 171: 16-24.
- [75] Chen P, Hei M F, Kong L L, *et al.* One water-soluble polysaccharide from *Ginkgo biloba* leaves with antidepressant activities via modulation of the gut microbiome [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 8161-8171.
- [76] Huang Y J, Hsu N Y, Lu K H, *et al.* *Poria cocos* water extract ameliorates the behavioral deficits induced by unpredictable chronic mild stress in rats by down-regulating inflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112566.

[责任编辑 赵慧亮]