

黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展

杨乾方¹, 王帆², 叶婷^{3*}, 潘立民^{4*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 哈尔滨医科大学, 黑龙江 哈尔滨 150081

3. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150000

4. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150000

摘要: 黄芪多糖 (*Astragalus polysaccharides*, APS) 是黄芪的重要活性成分之一, 随着黄芪在临床上的使用越来越广泛, 学者对 APS 的提取工艺、化学结构及药理作用的研究也愈来愈深入。不同的提取工艺对 APS 的含量和纯度均会产生不同程度的影响, 进而对其药理作用的发挥也会有所影响。APS 具有调节免疫、抗肿瘤、降血糖、抗衰老和抗炎等药理作用。在全面查阅并梳理文献资料的基础上, 对 APS 的提取工艺、化学结构及药理作用进行综述, 并对 APS 的研究前景进行展望, 以期对 APS 的进一步开发利用和研究提供有效的理论支持。

关键词: 黄芪多糖; 提取工艺; 化学结构; 免疫调节; 抗肿瘤

中图分类号: R28 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)12-4069-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.12.033

Research progress on extraction technology, chemical structure and pharmacological action of *Astragalus polysaccharides*

YANG Qian-fang¹, WANG Fan², YE Ting³, PAN Li-min⁴

1. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Harbin Medical University, Harbin 150081, China

3. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, China

4. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150000, China

Abstract: *Astragalus polysaccharides* (APS) is one of the most important active components of *Astragali Radix*. With the increasing use of *Astragali Radix* in clinical practice, scholars have conducted more and more in-depth research on the extraction process, chemical structure and pharmacological effects of APS. Different extraction processes have different effects on the content and purity of APS, as well as their pharmacological effects. APS has pharmacological effects such as immunomodulatory, anti-tumor, hypoglycemic, anti-aging and anti-inflammatory. In this paper, the extraction process, chemical structure and pharmacological action of APS were reviewed on the basis of comprehensive review and review of literature, and the research prospect of APS was prospected, in order to provide effective theoretical support for the further development and utilization of APS.

Key words: *Astragalus polysaccharides*; extraction process; chemical structure; immunomodulation; antitumor

黄芪始载于《神农本草经》, 为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 和膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的根, 其性味甘而微温, 归肺、脾两经, 具有

补气固表、升阳举陷、利尿、排脓、敛疮生肌的功效^[1]。现代研究发现, 黄芪的化学成分包括多糖类、皂苷类、黄酮类、氨基酸类等物质^[2]。作为黄芪主要活性成分之一的黄芪多糖 (*Astragalus*

收稿日期: 2022-12-27

基金项目: 黑龙江省科学基金资助项目 (QC2017115); 黑龙江省中医药科研资助项目 (ZHY2020-152); 黑龙江省博士后科研启动金资助项目 (LBH-Q19180)

作者简介: 杨乾方, 博士研究生, 主要从事中医基础理论研究。E-mail: yangqf0426@163.com

*通信作者: 叶婷, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事中医内科学内分泌方向的研究。E-mail: yeting0629@163.com

潘立民, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事中医内科学内分泌方向的研究。E-mail: 2621902358@qq.com

polysaccharides, APS), 具有调节免疫、抗肿瘤、降血糖、抗衰老和抗炎等药理作用, 是近年来研究的热点。

目前, 对于 APS 的提取制备方法主要有: 水提醇沉法、碱溶提取法、碱醇提取法、酶辅助提取法、超声波提取法和生物发酵提取法等。其中水提醇沉法由于其方法传统, 导致皂苷得率不高; 碱溶、碱醇提取法由于其提取的废液中富含的碱性物质, 不易过滤及浓缩, 且大规模使用易造成环境污染, 故不适用于工业大批量的生产; 酶辅助提取法能有效破坏黄芪细胞壁, 提高黄芪多糖的渗出量, 进而提高提取率; 超声波提取法被评估为比传统提取方法更简单、更有效的替代方法, 在提高 APS 的提取率上意义重大; 生物发酵提取法是近年来成长起来的一种新技术, 具有操作简单、投入成本低、不破坏 APS 结构、发酵废弃物再利用率高等优点, 并且在提取率上远远超过碱溶、碱醇等常规提取方法。

APS 的有效成分主要由多种单糖和葡聚糖 (glucan, Glu) 构成, 从化学角度来看, 成分的复杂性给其结构分析带来了很大的困难。研究发现, 多糖的结构分类同样遵循蛋白质和 DNA 的结构分级, 即一级、二级、三级和四级结构, 而确定 APS 的结构, 就必须要了解 APS 中单糖的组成、相对分子质量、有无糖醛酸及特定糖醛酸种类和比例及每个单糖残基之间的连接顺序等^[3]。常用的多糖的结构鉴定方法包括^[4]: (1) 仪器类分析方法: 高效液相色谱仪、质谱法等; (2) 化学类分析方法: 水解法、甲基化法等。

本文主要对 APS 的提取工艺、化学结构和药理作用的研究进展进行综述, 为临床用药提供依据, 以期扩大 APS 的应用范围。

1 黄芪多糖的提取工艺

近年来关于 APS 的提取工艺研究较多, 而不同的提取方法会直接影响 APS 的提取率^[5]。常见的提取方法有水提醇沉法、碱溶提取法、碱醇提取法、酶辅助提取法、超声波提取法和生物发酵提取法等。

1.1 水提醇沉法

水提醇沉法是一种将黄芪粉末加入到适当比例的水中, 在适宜温度下进行煎煮, 离心后于上清液中加入无水乙醇析出沉淀得到粗多糖的方法。该法虽然提取流程简便, 成本低^[6], 但在提取过程中具有提取率低、提取时间长、杂质含量高等弊端。利用水提醇沉法时, 乙醇浓度、提取次数、提取时间、温度以及料液配比等是影响提取率的主要因素。有

研究^[7]采用水提醇沉法对 APS 进行提取, 发现当提取时间是 2.5 h, 温度为 90 ℃, 料液配比为 1:8 时, APS 的提取量最高。宋金军等^[8]采用温水提醇沉法, 以 APS 提取量为指标, 采用四因素三水平正交试验设计法分组提取, 通过经典正交分析法等进一步目标寻优法优化 APS 提取工艺, 结果发现 R 语言结合神经网络模型处理得到的 APS 提取工艺为最佳工艺, 即乙醇浓度为 95%, 提取时间是 3 h, 提取次数 1 次, 料液比为 20:1。

1.2 碱溶提取法与碱醇提取法

碱溶提取法与碱醇提取法都是在碱液中提取多糖, 虽在提取率上与温水提醇沉法相比具有一定优势, 但在提取的废液中富含的碱性物质, 不易过滤及浓缩, 且大规模使用易造成环境污染。李红民等^[9]分别用水提取、氧化钙水溶液提取和碳酸钠水溶液提取法制备 APS, 以苯酚硫酸法测定 APS 含量, 结果发现氧化钙水溶液提取率最高为 11.7%, 碳酸钠水溶液为 5.7%, 水提取法效率最低为 3.6%。有研究^[10]按照黄芪的粉体颗粒大小分组, 测定各组不同温度、不同料液比、不同乙醇提取倍率水法提取与氧化钙法 (氧化钙溶液, pH 值为 10) 提取 APS 的溶出率, 结果发现当料液比为 1:6, 提取温度为 80 ℃, 使用氧化钙溶液提取时 APS 提取率相对最高, 其提取率优于水法提取。田洛等^[11]采用碱醇提取法对 APS 进行提取, 实验研究了溶剂 pH 值、料液比、提取时间、提取温度等因素对 APS 提取率的影响, 结果发现当 pH 值为 12 的 5%碳酸钠乙醇溶液、料液比为 1:10、提取时间为 90 min 和提取温度为 90 ℃时, APS 的提取率最高, 为 19.15%。

1.3 酶辅助法

生物酶 (纤维素酶) 能够降解细胞壁中的纤维素和半纤维素, 而黄芪细胞壁的主要成分为纤维素。酶辅助法能有效破坏黄芪细胞壁, 提高黄芪多糖的渗出量, 进而提高提取率, 此外, 酶的作用条件温和, 不会破坏多糖的结构, 耗能小且多糖提取率较高。徐艳等^[12]为了探明纤维素酶对黄芪中 APS 提取率的影响, 在单因素实验基础上, 研究了水浴温度、水浴时间和酶加入量 3 方面因素, 结果发现 APS 最佳的提取条件为在水浴时间 1.5 h、水浴温度 80 ℃和加入的纤维素酶液体积为 20 mL 时可使黄芪中 APS 质量分数最高 (9.27 mg/g)。康家胜等^[13]通过黄芪酶提和水提时产物的 HPLC 图谱、提取残渣的扫描电镜和 X 射线衍射实验考察了纤维素酶对黄

芪组织结构和 APS 的影响。结果表明,纤维素酶不降解 APS,仅破坏黄芪粉末中的纤维素,提高细胞的通透性,减小内扩散阻力,从而有利于 APS 的提取。

1.4 超声波提取法

超声波根据利用能量使物体发生剧烈震动,使物体分解成极细小的颗粒的原理,可以作用于黄芪组织或细胞,进而将黄芪细胞的细胞壁和细胞膜震碎,使细胞内溶物流出,从而提高 APS 的提取率。此外,超声波提取法被评估为比传统提取方法更简单、更有效的替代方法。一项研究^[14]利用超声波提取法从黄芪中提取 APS,应用正交试验法优化提取条件,并采用超氧阴离子和(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, DPPH)自由基体系对 APS 的抗氧化活性进行研究。结果表明 APS 提取的最佳条件为固液比 1:20、超声提取时间 12 min、超声功率 65 W、超声提取温度 60 ℃,最终提取率为 8.75%。孙英华等^[15]在 APS 的超声提取工艺研究中发现,利

用超声提取法可缩短 APS 的提取时间,提高提取效率,其中最佳的提取条件为,超声时间 25 min,料液比 1:25,提取温度 30 ℃,所提取的 APS 质量分数可达 4.92%。李利红等^[16]以蒙古黄芪为材料,对用循环超声辅助法提取 APS 的工艺进行优化,按照最佳工艺提取不同产地和品种的 APS,结果发现在提取时间为 40 min,提取功率 1000 W,超声时间/间隙时间比值 1:1 时为最佳提取工艺,多糖提取率最高可达 11.44%。刘杨等^[17]采用苯酚-硫酸法,以 APS 含量为指标,考察提取方式、料液比、提取时间、醇沉浓度对 APS 提取率的影响。结果发现 APS 的最佳提取工艺为:超声提取 70 min,料液比 1:20,70%乙醇沉淀。陈寿妮等^[18]对 APS 提取方法进行了筛选,研究发现超声提取法的提取效率高于水提醇沉法和碱水提醇沉法,且最佳提取条件为超声波功率 300 W,提取温度 50 ℃,料液比 1:30,提取次数为 4 次。具体结果详见表 1。

表 1 黄芪多糖超声波提取法结果总结

Table 1 Summary of ultrasonic extraction results

序号	超声条件	料液比/(g·mL ⁻¹)	温度/℃	时间/min	提取率/%	参考文献
1	功率 65 W	1:20	60	12	8.75	14
2	频率 40 kHz	1:25	室温	25	4.92	15
3	功率 1000 W	未提及	60	40	11.44	16
4	转速 4000 r·min ⁻¹	1:20	室温	70	7.84	17
5	功率 300 W	1:30	50	90	5.54	18

1.5 生物发酵提取法

微生物具有个体小,繁殖能力强的特点,对细胞壁有显著破碎效果^[19],而生物发酵技术就是利用微生物对黄芪细胞的细胞壁进行消化破碎,使细胞内的黄芪多糖流出。与传统的提取工艺相比,生物发酵提取法的 APS 提取率远远超过碱醇提取法、超声波提取法等常规方法,且具有操作简单、投入成本低、不破坏 APS 结构、发酵废弃物再利用率高等优点。陈弘等^[20]在一项以黑曲霉为出发菌株,黄芪提取液为唯一碳源进行生物转化的研究中发现,在起始 pH 值 5.0、发酵温度 30 ℃、摇床转速 180 r/min 的条件下发酵 6 d,APS 含量最高,为(2.473±0.062) g/L,并且发酵前后黄芪多糖的结构没有发生较大变化。一项研究^[21]通过单因素实验分别评价了发酵时间、发酵温度、接菌量和 pH 值对 APS 产量的影响,并在此基础上设计正交试验,进一步优化最佳工艺,结果显示,温度 39 ℃、接菌量 5%、pH 5.4、培养时

间 48 h 条件下多糖产量最高,达到 8.8%。陈丽艳等^[22]在一定的条件控制下,运用双向发酵技术,经侧耳菌发酵,生成黄芪“药性菌质”,比较黄芪发酵后多糖成分及含量的变化。结果发现黄芪发酵后多糖得率为 9.50%,质量分数为 3.64%。有研究^[23]从鸡肠道分离保存的一株益生菌(FGM),用于发酵黄芪的根、茎、叶。结果显示,经 FGM 发酵后,黄芪根、一年生茎、两年生茎、一年生叶、两年生叶中粗多糖质量分数分别提高 177.46%、227.27%、207.11%、170.61%、182.28%。李建喜等^[24]从鸡肠道内容中获得了 2 株可在含药培养基中高效增殖的菌株,分别为乳杆菌 FGM9 和链球菌 PILGM4,以增殖性能较好的 PILGM4 为发酵菌种,对黄芪进行多批次发酵试验,用湿浸法提取发酵产物中多糖,结果发现黄芪发酵提取物中多糖质量分数为(70.88±10.00)%。具体结果见表 2。

2 APS 的化学结构

APS 主要由多种单糖和 Glu 构成。APS 中常见

表 2 生物发酵提取黄芪多糖总结

Table 2 Summary of results of biological fermentation extraction method

菌株	pH 值	温度/℃	时间/d	提取率/%	多糖含量	参考文献
黑曲霉	5.0	30	5	未提及	(2.473±0.062) g·L ⁻¹	20
非解乳糖链球菌	5.4	39	2	8.8	86.82 mg·g ⁻¹	21
侧耳菌	9.3	28	40	9.50	(3.64±0.22) g·L ⁻¹	22
益生菌 FGM	5.4	39	2	未提及	24 mg·mL ⁻¹	23
链球菌 PILGM4	未提及	37	3	未提及	(0.71±0.10) mg·g ⁻¹	24

的单糖包括葡萄糖 (glucose, Glc)、鼠李糖 (rhamnose, Rha)、阿拉伯糖 (arabinose, Ara)、木糖 (xylose, Xyl)、甘露糖 (mannose, Man)、葡萄糖醛酸 (glucuronic acid, Glc UA)、半乳糖醛酸 (Galacturonic acid, Gal UA) 等^[25]。Glu 是基于吡喃葡萄糖基的多糖, 根据其单糖残基结构, 可以是 α -D-Glu、 β -D-Glu 或 α,β -D-Glu, 而 β -Glu 是研究最多的多糖^[26]。此外, 有研究发现, β -Glu 是一种有效的生物反应调节剂, 能够显著增强免疫系统功能^[27]。

由于多糖包含许多支链和大量的羟基, 这就导致了其结构复杂, 所以确定多糖的结构极其困难。常用的结构鉴定方法包括: (1) 仪器分析方法: 高效液相色谱仪、质谱法等; (2) 化学分析方法: 水解法、甲基化法等。目前, 也增加了许多关于探索多糖高级结构的新方法, 如旋光光谱 (optical rotatory dispersion, ORD)、圆二色光谱 (circular dichroism, CD) 以及扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 等^[28-29]。上述研究还表明了, APS 的单链高为 0.552 nm, 长度为 27 nm, 平均粗糙度为 0.200 nm, 最大轮廓高度为 0.227 nm, 显微粗糙度为 0.833 nm。

林梦感等^[30]研究了 APS MAPS-5 的化学结构, 结果发现 MAPS-5 是由 α -D-(1-4)Glc 连接构成主链, 且平均约每 15 个糖残基中有 2 个糖残基的 C-6 位被末端葡萄糖取代, 其相对分子质量为 1.32×10^4 。研究发现^[31]APS 是一种以葡萄糖为主的杂聚多糖。由 Rha、Glc、Gal 和 Ara 构成, 其物质的量比为 1.19:72.01:5.85:20.95, APS 的相对分子质量为 1.1×10^4 , APS 主链由葡萄糖以 α -型糖苷键连接而成。方圣鼎等^[32]从内蒙黄芪根的水提液中分得 3 种多糖: 黄芪多糖 I、II 及 III, 结果发现 APSI 是杂多糖, 由 D-Glc、D-Gal 和 L-Ara 组成, 其物质的量比为 1.75:1.63:1, 平均相对分子质量约为 36 300, APS II 及 III 均为 D-Glu, 其平均相对分子质量分别约为 12 300、34 600, 两者的组成除含少量

α -(1→6)-D-Glc 缩合键外, 主要是 α -(1→4)-D-Glc 的缩合键。有研究^[33]采用完全酸水解的方式分离得到的 4 种 APS, 对单糖组成进行了表征, 结果发现 AG-1, AG-2 为 Glu; AH-1 为水溶性酸性多糖, 单糖组成为 Gal UA、Glc UA、Glc、Rha 以及 Ara, 其物质的量比为 1:0.04:0.02:0.01; AH-2 的单糖组成为 Glc 和 Ara, 其物质的量比为 1:0.15。唐雨薇等^[34]从黄芪中提取分离多糖并对其进行理化性质及结构特征分析, 结果发现 APS-I 中单糖组成为 Man、Rha、Glc UA、Gal UA、Glc、Gal, 且物质的量比为 29.12:1.89:4.00:1.35:1:81.97; APS-II 中单糖组成为 Man、Rha、Glc UA、Gal UA、Glc、Gal、Xyl, 且物质的量比为 50.46:1.16:1:2.27:2.66:15.72:7.86。APS-I 相对分子质量约为 1.06×10^4 , APS-II 相对分子质量约为 2.47×10^6 。有研究发现^[35]在实验中提取的 APS 总多糖量为 74.6%, 蛋白质量为 0.42%, 相对分子质量分布情况为 $300 \sim 2 \times 10^6$, 测得其单糖组成为 Rha、Gal UA、Glc、Gal 和 Ara, 它们的物质的量比为 0.43:0.23:19.36:0.69:1。刘卫宝等^[36]采用离子色谱仪对从蒙古黄芪中分离纯化得到的 2 种多糖进行单糖组表征, 研究发现 APS-1 主要由 Gal 和 Glc 组成, 物质的量比为 1:49.76。APS-2 主要由 Rha、Gal 和 Glc 组成, 物质的量比为 1:2.99:16.26。化学结构信息见表 3。

3 APS 的药理作用

APS 具有调节免疫、抗肿瘤、降血糖、抗衰老和抗炎等药理作用, 具体见图 1^[112]。本文将对目前 APS 的药理作用研究进行归纳总结, 以期为其进一步的作用机制相关研究提供一定的理论基础。

3.1 调节免疫功能

3.1.1 增强免疫器官指数 免疫器官由中枢和周围免疫器官 2 部分组成, 其中主要组成部分是淋巴组织, 而体内含有淋巴组织的器官主要包括胸腺、脾脏和淋巴结等^[37]。Li 等^[38]研究发现 APS 可以显著

表 3 APS 化学结构信息
Table 3 Chemical structure information of APS

来源	多糖名称	单糖组成	相对分子质量	物质的量比	糖苷键	文献
蒙古黄芪	MAPS-5	D-Glc、(1→4)-D-Glc、(1→4,6)-D-Glc	1.32×10^4	1 : 5.6 : 1	α -糖苷键	30
蒙古黄芪	APS	Rha、Glc、Gal、Ara	1.1×10^4	1.19 : 72.01 : 5.85 : 20.95	α -糖苷键	31
蒙古黄芪	APS I、APS II、APS III	D-Glc、D-Gal、L-Ara	36 300、12 300、34 600	1.75 : 1.63 : 1	α -糖苷键	32
蒙古黄芪	AG-1、AG-2、AH-1、AH-2	Gal UA、Glc、Rha、Ara; Glc、Ara	未提及	1 : 0.04 : 0.02 : 0.01、1 : 0.15	α -糖苷键	33
蒙古黄芪	APS-I、APS-II	APS-I: Man、Rha、Glc UA、Gal、UA、Glc、Gal; APS-II: Man、Rha、Glc UA、Gal、UA、Glc、Gal、Xyl	1.06×10^4 、 2.47×10^6	29.12 : 1.89 : 4.00 : 1.35 : 1 : 81.97、50.46 : 1.16 : 1 : 2.27 : 2.66 : 15.72 : 7.86	未提及	34
蒙古黄芪	APS I、APS II、APS III	Ara、Rha、Glc、Gal、Gal UA	2×10^6 、 1.03×10^4 、272	0.43 : 0.23 : 19.36 : 0.69 : 1	α -糖苷键、 β -糖苷键	35
蒙古黄芪	APS-1、APS-2	APS-1: Gal、Glc; APS-2: Rha、Gal、Glc	3.84×10^4 、 5.2×10^3	1 : 49.76、1 : 2.99 : 16.26	α -糖苷键、 β -糖苷键	36

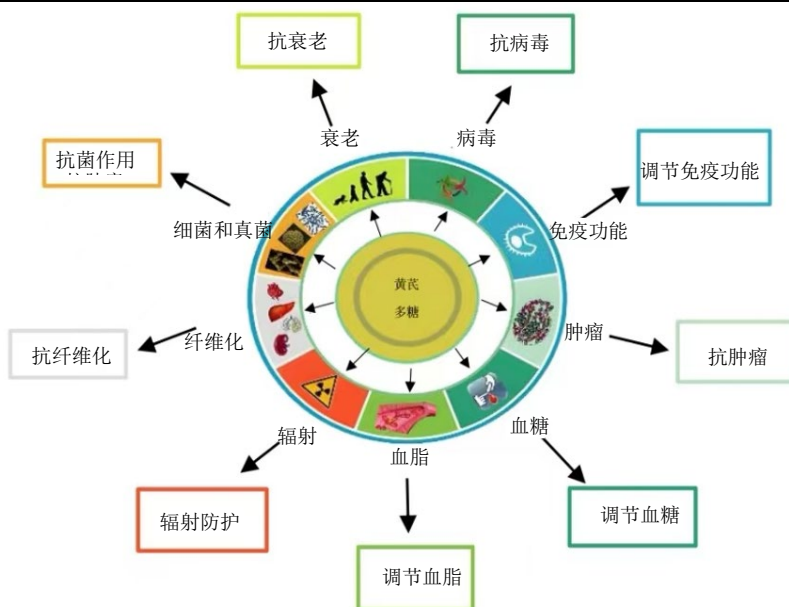


图 1 黄芪多糖的药理作用

Fig. 1 Pharmacological effects of *Astragalus polysaccharide*

改善胸腺指数和脾脏指数，恢复受损胸腺和脾脏组织的结构，以及增强小鼠脾脏淋巴细胞的增殖能力和对腹腔巨噬细胞的吞噬能力。在一项调查 APS 和多糖肽 (polysaccharide peptide, PSP) 对免疫抑制和肺癌小鼠模型的研究中^[39]，发现 PSP 和 APS 显著改善了肺癌小鼠的胸腺指数、脾指数。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 在识别病原体和激活先天免疫系统方面发挥着重要作用，而 APS 能够通过 TLR4 介导的 MyD88 依赖性信号通路发挥免疫调节作用^[40-42]。最近的研究表明^[43]，经 APS 治疗后的

Lewis 可移植肺癌小鼠，其脾脏和胸腺免疫器官指标均高于生理盐水组。这种作用可能是通过降低血管内皮生长因子和表皮生长因子受体的表达来实现的。梁华平等^[44]发现 APS 和人参茎叶皂苷可明显提高创伤小鼠脾脏、胸腺、肠系膜淋巴结细胞质膜、线粒体膜及微粒体膜的流动性，降低创伤小鼠血清及淋巴细胞中脂质过氧化物水平。

3.1.2 促进免疫细胞增殖 免疫细胞是指参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞，包括淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞、粒细胞等，在人体免疫中发

挥着重要作用^[45]。Hwang 等^[46]发现经 APS 鼻内治疗后的小鼠，肠系膜淋巴结（mesenteric lymph nodes, mLN）中的树突状细胞（dendritic cells, DC）显著增加，其作用机制是通过上调 CC-趋化因子受体 7 的表达来发挥作用的。此外，APS 的鼻内治疗激活了 DC，这进一步刺激了 mLN 中的自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞。研究发现^[47]APS 硫酸化淫羊藿多糖（APS-sulfated epimedium polysaccharide, APS-sEPS）对新生仔猪外周血淋巴细胞和肠黏膜具有免疫作用，接受 APS-sEPS 的仔猪 T 淋巴细胞增殖最高，这可能与激活（TLR4-nuclear factor kappa-B, TLR4-NF- κ B）信号通路和（interferon regulator factor 3, IRF3）有关。DC 是抗原呈递细胞在免疫系统中的核心角色。它在介导先天性和获得性免疫反应中至关重要，而 APS 能够促进 DC 成熟与增殖^[48]。在一项 APS 脂质体（astragalus polysaccharide liposomes, APSL）对小鼠腹腔巨噬细胞和骨髓源性树突状细胞的免疫调节活性研究中发现，APSL 不仅显著提高巨噬细胞的吞噬能力、IL-6 和 IL-12 的含量，而且促进了巨噬细胞的增殖，还显著增强了骨髓源性树突状细胞的活性^[49]。

3.1.3 刺激细胞因子释放与抑制 细胞因子是先天性和适应性免疫的主要调节剂，包括淋巴细胞产生的淋巴因子和单核巨噬细胞产生的单核因子等，在免疫系统中起着重要的调控作用^[50-51]。APS 影响细胞因子的分泌和产生。白血病细胞是机体固有免疫的主要免疫细胞，在机体早期抗肿瘤和免疫监视中具有重要作用，研究表明 APS 能够上调白血病细胞 HL-60、K562 中的 NKG2D 相应的配体 MICA 表达以及增强其对 HL-60、K562 细胞杀伤敏感性^[52]。Dong 等^[53]通过在体外对脂多糖刺激的猪肠上皮细胞进行 RNA 测序，发现 APS 能够抑制磷酸化的丝裂原活化蛋白激酶 p38 抗体（p38-mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK）、细胞外调节蛋白激酶 1/2（extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2）和核因子 κ B p65（nuclear factor kappa-B p65, NF- κ B p65）的基因表达水平，升高人核因子 κ B 抑制蛋白 α （inhibitor kappa B-alpha, I κ B- α ）蛋白的表达水平，证明其作用机制与 MAPK 和 NF- κ B 炎症通路的激活有关。Qiu 等^[54]评估了水溶性黄芪多糖对小鼠血清细胞因子水平和精子产生的影响，发现不同水平的水溶性黄芪多糖 ig 治疗显著增加了血清白细胞介素 11（interleukin 11, IL-11）、肿瘤

坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）和干扰素- γ 水平。研究发现 APS 通过抑制转化生长因子 β 的表达和调节性 T 细胞的频率，使 CD4(+) T 细胞中干扰素- γ 、IL-2 和 IL-4 以及 CD8(+) T 细胞中干扰素- γ 的产生显著增加，从而增强乙肝表面抗原疫苗的体液和细胞免疫反应^[55]。

3.1.4 影响免疫球蛋白的分泌 免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）是由浆细胞产生的糖蛋白，可以分为 IgG、IgA、IgM、IgD、IgE 5 类，在抵御细菌、病毒和真菌方面发挥着重要作用^[56]。研究发现，由 APS 和 sEPS 组成的复合多糖 APS-sEPS 具有免疫增强作用，可以显著促进 T 淋巴细胞增殖，提高 IgG 和 IgM 水平，在另一项研究中也证明了 APS 能够显著增强老年小鼠 IgM 抗体的产生^[57-58]。APS 被用作一种免疫调节剂，可以改善断奶猪的生长和免疫功能，在母猪的日粮中添加 APS，可显著提高预产期前一周初乳中 IgM 和 IgG 的水平^[59]。Lu 等^[60]研究发现 APS 显著增加了 IL-2、IL-3、IL-4、IFN- γ 、IgM 和 IgG 的表达，而降低了 IgE 的表达。

3.2 抗肿瘤

3.2.1 抑制肿瘤细胞增殖 肿瘤细胞增殖是加重癌症进展主要原因之一，抑制或减慢肿瘤细胞增殖是治疗疾病的重中之重。Guo 等^[61]发现 APS 能够通过 microRNA-27a/FBXW7 信号通路抑制卵巢癌细胞增殖，揭示了 APS 对于卵巢癌的治疗潜力。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）约占肺癌相关死亡率的 85%，研究表明 APS 可以抑制 NSCLC 的细胞增殖和迁移，其作用机制与通过调节 miR-195-5p 信号通路有关；APS 能够改善肺癌的细胞形态，减少肺癌细胞增殖，抑制了肺癌细胞的周期停滞^[62-63]。Yang 等^[64]在探讨 APS 与顺铂是否具有协同抑制人鼻咽癌细胞株生长的作用研究中发现，APS 对鼻咽癌细胞株（carcinoma nasopharyngeal cell, CNE-1）细胞增殖具有抑制作用，呈时间和剂量相关性，同时发现 APS 和顺铂联合治疗能够抑制 CNE-1 细胞的迁移和侵袭。来自上皮内淋巴细胞（intraepithelial lymphocytes, IEL）的 $\gamma\delta$ T 细胞在黏膜修复、恢复体内平衡甚至可能监测肿瘤方面发挥了至关重要的作用，研究发现 APS 能够在体外诱导肠上皮内 $\gamma\delta$ T 细胞显著增殖，在经过 APS 处理的 $\gamma\delta$ T 细胞培养上清液中，干扰素- γ 和 TNF- α 水平显著提高^[65-66]。在目前的研究中发现 APS 在体外和体内以剂量相关性和时间相关性的方式极大地抑制了前列腺癌细

胞的增殖和侵袭,而且在 APS 治疗下,细胞三酰甘油和胆固醇水平也显著降低^[67]。

3.2.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡在肿瘤的进展中发挥着不可或缺的作用,因而诱导细胞凋亡是一种预防和治疗肿瘤的方法。研究发现^[68]蜂蜜加工的黄芪多糖对肿瘤细胞增殖具有抑制作用,可诱导肿瘤细胞凋亡,阻止细胞在细胞周期中从 G₁ 期向 S 期转化,其潜在机制可能与免疫原性细胞死亡相关分子的表达和免疫细胞的免疫调节作用有关。Zhou 等^[69]研究发现 APS 能显著促进顺铂对鼻咽癌细胞的抗增殖和凋亡作用,其作用机制是通过调节鼻咽癌细胞和异种移植模型中 Bax/Bcl-2 和半胱天冬酶的表达来实现的。Notch 信号在人类恶性肿瘤的转化与增殖中起着至关重要的作用,在人类非小细胞肺癌中 Notch 信号易被激活,而 Notch 信号抑制剂可以减弱细胞生长并诱导肺癌细胞系的凋亡,研究表明,APS 可以通过抑制非小细胞癌细胞系中 Notch1 和 Notch3 的表达和上调肿瘤抑制因子的表达,来促进非小细胞肺癌细胞系凋亡^[70-74]。Song 等^[75]研究发现 APS 显著降低了胃癌细胞活力,并且以时间和剂量相关性方式加速了胃癌细胞凋亡,这些作用可能与磷酸化 AMPK 水平的增加有关。

3.2.3 抑制肿瘤细胞转移和侵袭 肿瘤细胞转移是指肿瘤细胞从母体、原发病灶,通过各种途径(如血液、淋巴、直接蔓延等)转移到其他地方的过程^[76]。近年来,越来越多研究证明 APS 能有效抑制肿瘤细胞转移,是一种很有前景的治疗肿瘤的中草药单体。MiR-133 是一种肿瘤抑制因子,具有抑制肿瘤细胞的增殖、迁移并诱导其凋亡的作用,研究发现 APS 通过上调 miR-133a 促使 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号转导通路失活,从而抑制骨肉瘤 MG63 细胞的增殖、转移和侵袭,并且诱导骨肉瘤 MG63 细胞的凋亡^[77-78]。NF- κ B 信号通路在肺癌治疗和预防中的至关重要,Wu 等^[79-80]研究发现 APS 可显著抑制非小细胞癌 A549 和 NCI-H358 细胞的增殖与转移,其作用机制与下调 NF- κ B 转录活性有关。上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)在肿瘤迁移和侵袭中起重要作用,APS 可作为一种有前途的乳腺癌治疗剂,通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路来降低乳腺癌细胞的增殖和 EMT 介导的迁移和侵袭^[81-82]。

3.3 降血糖

3.3.1 1 型糖尿病 1 型糖尿病(type 1 diabetes

mellitus, T1DM)是一种自身免疫性疾病,会导致产生胰岛素的胰腺 β 细胞遭到破坏^[83]。研究发现 T1DM 的发病与辅助性 T 淋巴细胞(T helper lymphocytes, Th)的 Th1 和 Th2 亚群及其细胞因子失衡密切相关,而 APS 可以纠正 Th1/Th2 细胞因子之间的失衡,从而降低非肥胖糖尿病小鼠 T1DM 的发病率,延缓疾病的发作,减轻胰岛炎症程度,保护胰腺 β 细胞的超微结构^[84]。Li 等^[85]向多种低剂量链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠腹腔内注射 APS,并测量血糖和血清胰岛素水平,结果发现 APS 似乎有助于减轻胰岛炎症和保护胰腺 β 细胞免于凋亡,但不能完全治愈 1 型糖尿病。其作用机制很可能是通过对 Th1/Th2 细胞因子比率的免疫调节发挥作用的。APS 可以刺激胰岛 MIN6 细胞的增殖活性,减少细胞凋亡,从而促进胰岛素的产生,达到降糖效果,此外 APS 还可以上调 T1DM 小鼠肌肉中半乳糖凝集素 1 的表达,导致 CD8+T 细胞凋亡^[86-87]。研究发现 APS 联合山楂黄酮能显著增加胰岛素的 mRNA 表达水平,同时降低 IL-6、TNF- α 和趋化因子配体的表达,从而改善胰岛功能^[88]。

3.3.2 2 型糖尿病 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种异质性疾病,涉及多种行为、代谢和遗传因素,使得胰岛素分泌相对不足,不能满足身体的生理需要,从而引起的血糖升高^[89]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是导致 T2DM 发病的严重危险因素,因此改善 IR 状态是治疗 T2DM 的有效途径^[90]。研究发现 APS 通过降低小鼠蛋白激酶的磷酸化水平和抑制葡萄糖转运蛋白 4 易位来减弱 IR,当 APS 和小檗碱联用使用时能够通过调节糖异生信号通路减弱 IR-HepG2 细胞的胰岛素抵抗^[91-92]。Yang 等^[93]发现 T2DM 大鼠胰岛素分泌不足与胰腺中甜味受体(sweet receptors, STRs)通路信号分子的表达减少有关,而 APS 能够激活 STRs 通路从而缓解 T2DM 大鼠症状,并促进葡萄糖转运和脂肪生成。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(protein tyrosine phosphatase, PTP1B)是 T2DM 的潜在治疗靶点,研究表明 APS 通过抑制激活转录因子 6 的激活来降低 T2DM 动物模型中 PTP1B 的表达,从而来增加胰岛素敏感性^[94-95]。

3.3.3 糖尿病并发症 糖尿病中持续的高血糖会引发多种并发症,是导致心血管疾病、肾脏疾病等的主要原因之一^[96-97]。糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病的慢性并发症之

一,也是引起心力衰竭主要原因之一,心脏局部糜酶-AngII 系统的过度激活在 DCM 发病中起主要作用,而 APS 可以抑制仓鼠心脏局部糜酶-Ang II 系统,进而改善 DCM 症状^[98]。此外,APS 通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 α 来防止脂毒性心脏病的发展^[99]。也有研究发现 APS 通过抑制脑利钠肽的表达来减少糖尿病大鼠心肌细胞的凋亡^[100]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是终末期肾病的主要原因,被认为是一种微血管并发症,多发生在 T1DM 和 T2DM 中,而早期的治疗可以延缓或预防 DN 的进展^[101]。TGF- β /Smads 信号通路在 DN 的产生和发展中具有重要意义,一项在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠研究中发现,APS 可以改善 DM 大鼠的血糖水平和肾功能,预防 DN 的发生,该机制可能与抑制 TGF- β /Smad 信号通路和减少细胞外基质的形成有关^[102-103]。此外,APS 对 DN 的保护作用可能与维持足细胞中 nephrin 和 podocin 蛋白的表达以及下调肾神经肽 γ 及其 Y2 受体的表达有关^[104-105]。

3.4 抗衰老

APS 抗衰老机制与抗氧化与延长寿命作用有关。氧化应激(oxidative stress, OS)是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,导致中性粒细胞炎性浸润,蛋白酶分泌增加,是导致衰老和疾病的一个重要因素^[106]。APS 具有抗氧化的作用,可通过上调抗氧化因子来抑制氧化应激,对心脏、大脑、肾脏、肠道、肝脏和肺损伤提供保护^[107-108]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)是一种抗氧化酶,研究发现 APS 能降低心肌缺血大鼠模型心肌梗死面积,改善心功能,并减少细胞凋亡,这与通过维持 SOD 活性、减少丙二醛和游离丙二醛产生的抗氧化作用有关^[109]。Zhang 等^[110]在对大黄的免疫调节和抗氧化作用的研究中发现,APS 增加了血清 SOD 的活性,降低了血清中最终脂质过氧化产物丙二醛的含量,从而表现出抗氧化作用。此外,APS 显著增强了抗氧化基因的表达,降低了胰岛素样肽和长寿基因 MTH 的表达。证明 APS 可以通过调节抗氧化能力和胰岛素/IGF-1 信号传导来延长寿命^[111]。

3.5 其他

APS 还具有调血脂、抗纤维化、抗菌和抗病毒等作用^[112]。研究发现 APS 可以改善小鼠的高脂血症,降低非酒精性脂肪肝大鼠血清甘油三酯水平,改善体脂代谢紊乱^[113-114]。APS 可通过抑制

TGF- β /SMADs 通路预防和治疗异丙肾上腺素诱导的心肌纤维化^[115]。研究表明当 APS 在 20、40 mg/L 的质量浓度时,对体外金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和沙门氏菌有显著抑制作用^[116]。在一项传染性支气管炎的治疗研究中发现,APS 能在体外显著抑制支气管炎病毒的复制,证明 APS 对传染性支气管炎病毒具有活性^[117]。

4 结语

从黄芪中提取 APS 作为有效成分进行研究开发已成为目前研究的热点。APS 的研究开发主要包括提取工艺、化学结构鉴定以及药理作用等方面。研发目标与思路虽然清晰,但分析与评价方面的技术障碍仍然成为限制。第一,新兴技术的普及匮乏。在提取制备上,仍有许多研究依据水提醇沉法等传统方法,导致 APS 中杂质含量高。第二,缺乏中药质量控制评价。部分研究对黄芪来源及提取部位并未做出具体描述,导致部分研究的结论无参考意义。第三,缺乏生物效应整体性评价。部分研究仅从分子或细胞层面分析了 APS 药理作用,并未从其他维度进行研究,如组织和器官等整体层面,使 APS 功效存在争议。

本文详细的总结了 APS 的提取工艺,化学结构鉴定与药理作用的研究进展。到目前为止,黄芪来源、提取工艺的选择等方面存在不同,以至于最终得到的 APS 的药理作用也存在一定的差异,因此 APS 的药理作用仍需进一步研究。APS 具有调节免疫、抗肿瘤、降血糖、抗衰老和抗炎等药理作用,未来可通过药动学,尝试鉴别 APS 进入人体后其化学成分的吸收、转变、分布、代谢等来揭示中药在复杂化学成分和临床作用下的潜力,对 APS 进行更深入的临床研究,来评估其对调节免疫、降血糖和抗肿瘤等方面潜在的治疗效果,以期未来开发出中药衍生新药,促进中医中药的推广发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2020:315.
- [2] 向璐,张巧艳,赵琦明,等.黄芪-当归化学成分、药理作用及临床应用的研究进展[J].中草药,2022,53(7):2196-2213.
- [3] Zeng P J, Li J, Chen Y L, et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 423-444.

- [4] Tang Z J, Huang G L. Extraction, structure, and activity of polysaccharide from *Radix astragali* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113015.
- [5] 穆飞艳, 麻馨月, 罗辉贤, 等. 黄芪多糖的提取方法、抑菌活性及其在鸡生产中应用的研究进展 [J]. *饲料研究*, 2022, 45(14): 158-160.
- [6] 权彦, 何建军, 刘靖丽, 等. 水提醇沉法提取黄芪中黄芪多糖的工艺优化及含量测定 [J]. *当代化工*, 2018, 47(7): 1374-1376.
- [7] 杜国丰, 姜宁. 黄芪多糖的提取研究 [J]. *轻工科技*, 2020, 36(10): 36-37.
- [8] 宋金军, 陈冰, 周静, 等. R 语言与正交试验对黄芪中黄芪多糖提取工艺的优化比较 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(7): 1129-1132.
- [9] 李红民, 黄仁泉, 王亚洲. 提高黄芪多糖提取收率的工艺研究 [J]. *西北大学学报: 自然科学版*, 2000, 30(6): 509-510.
- [10] 贺义恒, 张红夏, 赵晔, 等. 恒山黄芪中黄芪多糖提取工艺研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(3): 52-54.
- [11] 田洛, 宣依昉, 范荣军, 等. 醇碱提取法提取黄芪多糖 [J]. *吉林大学学报: 理学版*, 2006, 44(4): 652-657.
- [12] 徐艳, 张海镭. 纤维素酶促进黄芪中黄芪多糖提取率的研究 [J]. *食品研究与开发*, 2007, 28(5): 26-28.
- [13] 康家胜. 纤维素酶法提取黄芪多糖的研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2012.
- [14] 吴铭, 韩丹, 郭立泉. 黄芪多糖的提取与抗氧化活性检测 [J]. *湖北农业科学*, 2015, 54(17): 4263-4265.
- [15] 孙英华, 刘宗彬, 徐丽娟, 等. 黄芪多糖的超声提取工艺的研究 [J]. *白城师范学院学报*, 2015, 29(2): 5-8.
- [16] 李利红, 辛婷, 陈忠杰, 等. 循环超声提取黄芪多糖的工艺优化及不同产地黄芪的比较研究 [J]. *郑州牧业工程高等专科学校学报*, 2013, 33(2): 1-3.
- [17] 刘杨, 包华音, 王婷. 单因素考察黄芪多糖提取条件 [J]. *食品与药品*, 2014, 16(4): 260-262.
- [18] 陈寿妮. 黄芪多糖的提取工艺研究 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(4): 845-846.
- [19] 宫安东, 韩萌真, 孔宪巍, 等. 茶树内生菌的应用性研究进展 [J]. *信阳师范学院学报: 自然科学版*, 2017, 30(1): 168-172.
- [20] 陈弘, 郑卫红, 杨胜利. 生物转化提高黄芪多糖含量的发酵条件优化 [J]. *中国酿造*, 2017, 36(12): 130-133.
- [21] 尚利明. 黄芪多糖的发酵提取工艺优化及其对小鼠树突状细胞体外成熟的影响 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2014.
- [22] 陈丽艳, 李月, 张迎, 等. 黄芪经侧耳菌发酵后多糖成分及含量的变化 [J]. *食品工业科技*, 2011, 32(10): 253-255.
- [23] 苏贵龙, 张景艳, 张凯, 等. 益生菌发酵提高黄芪根、茎、叶活性成分含量的研究 [J]. *中国畜牧兽医*, 2017, 44(6): 1877-1883.
- [24] 李建喜. 中兽药生物转化技术研究: 益生菌发酵对黄芪党参多糖提取影响 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2012.
- [25] 杨庆珍, 刘德旺, 田义新, 等. 黄芪多糖化学结构与药理作用研究进展 [J]. *北方园艺*, 2015(7): 168-175.
- [26] Synytsya A, Novák M. Structural diversity of fungal glucans [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(1): 792-809.
- [27] Lew D B, LeMessurier K S, Palipane M, et al. *Saccharomyces cerevisiae*-derived mannan does not alter immune responses to *Aspergillus* allergens [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3298378.
- [28] Huang G L, Chen F, Yang W J, et al. Preparation, deproteinization and comparison of bioactive polysaccharides [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2021, 109: 564-568.
- [29] Zhu Z Y, Luo Y, Dong G L, et al. Effects of the ultra-high pressure on structure and α -glucosidase inhibition of polysaccharide from *Astragalus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 87: 570-576.
- [30] 林梦感, 杨义芳, 许海燕. 黄芪多糖 MAPS-5 的化学结构及其体外淋巴细胞增殖活性 [J]. *中草药*, 2009, 40(12): 1865-1868.
- [31] 李宏全, 赵万国, 吕小虎. 动物免疫增效剂黄芪多糖化学组分及其结构分析 [J]. *中兽医医药杂志*, 2008, 27(5): 5-9.
- [32] 方圣鼎, 陈嫵, 徐小异, 等. 中药黄芪有效成份的研究 I. 多糖体的分离、性质及其生理活性 [J]. *有机化学*, 1982, 2(1): 26-31.
- [33] 黄乔书, 吕归宝, 李雅臣, 等. 黄芪多糖的研究 [J]. *药学学报*, 1982, 17(3): 200-206.
- [34] 唐雨薇, 张宇, 王宇亮, 等. 黄芪多糖分离与结构特征分析 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(5): 1097-1100.
- [35] 曹宇欣. 基于多糖分子量分布和免疫活性比较的黄芪质量研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [36] 刘卫宝, 余讯, 徐静静, 等. 黄芪多糖的分离、结构表征及益生活性研究 [J]. *食品与发酵工业*, 2020, 46(7): 50-56.
- [37] 翟亚荣, 吴瑶, 裴雪莹, 等. 基于“脾为之卫”探讨中医药调节免疫系统对肿瘤的影响 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(8): 1105-1109.
- [38] Li W F, Hu X Y, Wang S P, et al. Characterization and anti-tumor bioactivity of astragalus polysaccharides by immunomodulation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145: 985-997.
- [39] Zhou X, Liu Z J, Long T T, et al. Immunomodulatory effects of herbal formula of astragalus polysaccharide

- (APS) and polysaccharopeptide (PSP) in mice with lung cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 596-601.
- [40] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, *et al.* TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(11): 1144-1150.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Zhao L C, Zhong Y T, Liang J, *et al.* Effect of *Astragalus* polysaccharide on the expression of VEGF and EGFR in mice with lewis transplantable lung cancer [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(4): 392-394.
- [44] 梁华平, 王正国, 田丰群, 等. 黄芪多糖、人参茎叶皂甙对创伤小鼠淋巴细胞膜流动性及脂质过氧化作用的影响 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(9): 558-560.
- [45] Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, *et al.* Cells of the immune system in cardiac remodeling: Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 664457.
- [46] Hwang J, Zhang W, Dhananjay Y, *et al.* *Astragalus membranaceus* polysaccharides potentiate the growth-inhibitory activity of immune checkpoint inhibitors against pulmonary metastatic melanoma in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 1292-1300.
- [47] Jin Q, Cheng L, Zhu Y L, *et al.* Immune-related effects of compound astragalus polysaccharide and sulfated epimedium polysaccharide on newborn piglets [J]. *Animal Biotechnol*, 2021: 1-12.
- [48] Wang D, Cui Q, Yang Y J, *et al.* Application of dendritic cells in tumor immunotherapy and progress in the mechanism of anti-tumor effect of *Astragalus* polysaccharide (APS) modulating dendritic cells: A review [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 155: 113541.
- [49] Zhang W M, Ma W R, Zhang J, *et al.* The immunoregulatory activities of astragalus polysaccharide liposome on macrophages and dendritic cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105: 852-861.
- [50] Conlon K C, Miljkovic M D, Waldmann T A. Cytokines in the treatment of cancer [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(1): 6-21.
- [51] Borish L C, Steinke J W. 2. cytokines and chemokines [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 111(2): S460-S475.
- [52] 邓黎黎. 黄芪多糖对白血病细胞 MICA 表达及 NK 细胞杀伤敏感性的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [53] Dong N, Li X R, Xue C Y, *et al.* *Astragalus* polysaccharides alleviates LPS-induced inflammation via the NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(7/8): 5525-5540.
- [54] Qiu C J, Cheng Y X. Effect of *Astragalus membranaceus* polysaccharide on the serum cytokine levels and spermatogenesis of mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 140: 771-774.
- [55] Du X G, Chen X B, Zhao B, *et al.* *Astragalus* polysaccharides enhance the humoral and cellular immune responses of hepatitis B surface antigen vaccination through inhibiting the expression of transforming growth factor β and the frequency of regulatory T cells [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2011, 63(2): 228-235.
- [56] Schroeder H W Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125(2 Suppl 2): S41- S52.
- [57] Guo L W, Liu J G, Hu Y L, *et al.* *Astragalus* polysaccharide and sulfated epimedium polysaccharide synergistically resist the immunosuppression [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(2): 1055-1060.
- [58] Kajimura K, Takagi Y, Miyano K, *et al.* Polysaccharide of *Astragali radix* enhances IgM antibody production in aged mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(11): 1178-1182.
- [59] Tan L B, Wei T, Yuan A W, *et al.* Dietary supplementation of *Astragalus* polysaccharides enhanced immune components and growth factors EGF and IGF-1 in sow colostrum [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 9253208.
- [60] Lu Y, Xing Q Q, Xu J Y, *et al.* *Astragalus* polysaccharide modulates ER stress response in an OVA-LPS induced murine model of severe asthma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93: 995-1006.
- [61] Guo Y L, Zhang Z X, Wang Z X, *et al.* *Astragalus* polysaccharides inhibit ovarian cancer cell growth via microRNA-27a/FBXW7 signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): BSR20193396.
- [62] Tao X K, Zhang X T, Feng F. *Astragalus* polysaccharide suppresses cell proliferation and invasion by up-regulation of miR-195-5p in non-small cell lung cancer [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(5): 553-560.
- [63] Zhang Y M, Liu Y Q, Liu D L, *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.
- [64] Yang Y L, Lin Z W, He P T, *et al.* Inhibitory effect of *Astragalus* polysaccharide combined with cisplatin on cell cycle and migration of nasopharyngeal carcinoma cell lines [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(7): 926-931.
- [65] Verbeek W H M, von Blomberg B M E, Scholten P E T, *et al.* The presence of small intestinal intraepithelial gamma/delta T-lymphocytes is inversely correlated with lymphoma development in refractory celiac disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(12): 3152-3158.
- [66] Sun S Y, Zheng K, Zhao H Y, *et al.* Regulatory effect of astragalus polysaccharides on intestinal intraepithelial $\gamma\delta$ T cells of tumor bearing mice [J]. *Molecules*, 2014, 19(9): 15224-15236.
- [67] Guo S Q, Ma B J, Jiang X K, *et al.* *Astragalus* polysaccharides inhibits tumorigenesis and lipid metabolism through miR-138-5p/SIRT1/SREBP1 pathway in prostate cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 598.
- [68] Sha X R, Xu X, Liao S Y, *et al.* Evidence of immunogenic cancer cell death induced by honey-processed *Astragalus* polysaccharides *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Cell Res*, 2022, 410(1): 112948.
- [69] Zhou Z, Meng M H, Ni H F. Chemosensitizing effect of *Astragalus* polysaccharides on nasopharyngeal carcinoma cells by inducing apoptosis and modulating expression of bax/bcl-2 ratio and caspases [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 462-469.
- [70] Ohnuki H, Jiang K, Wang D R, *et al.* Tumor-infiltrating myeloid cells activate Dll4/Notch/TGF- β signaling to drive malignant progression [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(7): 2038-2049.
- [71] Li C Y, Zhang S Y, Lu Y, *et al.* The roles of Notch3 on the cell proliferation and apoptosis induced by CHIR99021 in NSCLC cell lines: A functional link between Wnt and Notch signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84659.
- [72] Haruki N, Kawaguchi K S, Eichenberger S, *et al.* Dominant-negative Notch3 receptor inhibits mitogen-activated protein kinase pathway and the growth of human lung cancers [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3555-3561.
- [73] Konishi J, Kawaguchi K S, Vo H, *et al.* Gamma-secretase inhibitor prevents Notch3 activation and reduces proliferation in human lung cancers [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(17): 8051-8057.
- [74] Zhang J X, Han Y P, Bai C, *et al.* Notch1/3 and p53/p21 are a potential therapeutic target for APS-induced apoptosis in non-small cell lung carcinoma cell lines [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12539-12547.
- [75] Song J, Chen Y M, He D H, *et al.* *Astragalus* polysaccharide promotes adriamycin-induced apoptosis in gastric cancer cells [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2405-2414.
- [76] Thomson P J. Perspectives on oral squamous cell carcinoma prevention-proliferation, position, progression and prediction [J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(9): 803-807.
- [77] Ji F, Zhang H, Wang Y, *et al.* MicroRNA-133a, downregulated in osteosarcoma, suppresses proliferation and promotes apoptosis by targeting Bcl-xL and Mcl-1 [J]. *Bone*, 2013, 56(1): 220-226.
- [78] Chu Y C, Fang Y, Chi J W, *et al.* *Astragalus* polysaccharides decrease proliferation, migration, and invasion but increase apoptosis of human osteosarcoma cells by up-regulation of microRNA-133a [J]. *Revista Brasileira De Pesquisas Med E Biol*, 2018, 51(12): e7665.
- [79] Chen W S, Li Z, Bai L, *et al.* NF-kappaB in lung cancer, a carcinogenesis mediator and a prevention and therapy target [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16(3): 1172-1185.
- [80] Wu C Y, Ke Y, Zeng Y F, *et al.* Anticancer activity of *Astragalus* polysaccharide in human non-small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17: 115.
- [81] Medici D, Shore E M, Lounev V Y, *et al.* Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells [J]. *Nat Med*, 2010, 16(12): 1400-1406.
- [82] Yang S, Sun S Q, Xu W Q, *et al.* *Astragalus* polysaccharide inhibits breast cancer cell migration and invasion by regulating epithelial mesenchymal transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(4): 1819-1832.
- [83] Syed F Z. Type 1 Diabetes mellitus. [J]. *Ann Intern Med*. 2022, 175(3): ITC33-ITC48.
- [84] Chen W, Li Y, Yu M. *Astragalus* polysaccharides: An effective treatment for diabetes prevention in NOD mice [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116(8): 468-474.
- [85] Li R J, Qiu S D, Chen H X, *et al.* The immunotherapeutic effects of *Astragalus* polysaccharide in type 1 diabetic mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(3): 470-476.
- [86] Deng S F, Yang L, Ma K, *et al.* *Astragalus* polysaccharide improve the proliferation and insulin secretion of mouse pancreatic β cells induced by high glucose and palmitic acid partially through promoting miR-136-5p and

- miR-149-5p expression [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9872-9884.
- [87] Zhou X J, Xu Y C, Yang G M, *et al.* Increased galectin-1 expression in muscle of *Astragalus* polysaccharide-treated Type 1 diabetic mice [J]. *J Nat Med*, 2011, 65(3): 500.
- [88] Cui K, Zhang S B, Jiang X, *et al.* Novel synergic antidiabetic effects of *Astragalus* polysaccharides combined with *Crataegus* flavonoids via improvement of islet function and liver metabolism [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4737-4744.
- [89] Zhou Z, Sun B, Yu D, *et al.* An important player in type 2 diabetes mellitus. [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 834485.
- [90] Rodríguez-Gutiérrez R, Salcido-Montenegro A, González-González J G. Early clinical expressions of insulin resistance: The real enemy to look for [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1): 435-438.
- [91] Zhang K, Pugliese M, Pugliese A, *et al.* Biological active ingredients of traditional Chinese herb *Astragalus membranaceus* on treatment of diabetes: A systematic review [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 15(4): 315-329.
- [92] Mao Z J, Lin M, Zhang X, *et al.* Combined use of *Astragalus* polysaccharide and berberine attenuates insulin resistance in IR-HepG2 cells via regulation of the gluconeogenesis signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1508.
- [93] Yang Z M, Wang Y, Chen S Y. *Astragalus* polysaccharide alleviates type 2 diabetic rats by reversing the glucose transporters and sweet taste receptors/GLP-1/GLP-1 receptor signaling pathways in the intestine-pancreatic axis [J]. *J Funct Foods*, 2021, 76: 104310.
- [94] Luo M J, Wang Y, Chen S Y, *et al.* *Astragalus* polysaccharides alleviate type 2 diabetic rats by reversing the expressions of sweet taste receptors and genes related to glycolipid metabolism in liver [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 916603.
- [95] Wang N, Zhang D L, Mao X Q, *et al.* *Astragalus* polysaccharides decreased the expression of PTP1B through relieving ER stress induced activation of ATF6 in a rat model of type 2 diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 307(1/2): 89-98.
- [96] Ma C X, Ma X N, Guan C H, *et al.* Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 74.
- [97] Akalu Y, Birhan A. Peripheral arterial disease and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients at debre tabor general hospital, northwest Ethiopia [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 9419413.
- [98] Chen W, Li Y M, Yu M H. *Astragalus* polysaccharides inhibited diabetic cardiomyopathy in hamsters depending on suppression of heart chymase activation [J]. *J Diabetes Complicat*, 2010, 24(3): 199-208.
- [99] Chen W, Lai Y N, Wang L Y, *et al.* *Astragalus* polysaccharides repress myocardial lipotoxicity in a PPARalpha-dependent manner *in vitro* and *in vivo* in mice [J]. *J Diabetes Complicat*, 2015, 29(2): 164-175.
- [100] 王凤杰, 刘锦红, 王丽芳, 等. 黄芪多糖对实验性糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2012, 29(4): 16-19.
- [101] Li X, Lu L, Hou W, *et al.* Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy. [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(2): 163-172.
- [102] Tang F J, Hao Y R, Zhang X, *et al.* Effect of echinacoside on kidney fibrosis by inhibition of TGF- β 1/Smads signaling pathway in the db/db mice model of diabetic nephropathy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2813-2826.
- [103] Meng X, Wei M M, Wang D, *et al.* *Astragalus* polysaccharides protect renal function and affect the TGF- β /Smad signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520903612.
- [104] 李志杰, 张悦, 刘煜敏, 等. 黄芪多糖对早期糖尿病肾病大鼠足细胞 nephrin 和 podocin 表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(9): 1772-1776.
- [105] 陈远寿, 刘华庆, 秦伟, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠神经肽 Y 及其 Y₂ 受体表达的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(1): 48-50.
- [106] Hajam Y A, Rani R, Ganie S Y, *et al.* Oxidative stress in human pathology and aging: Molecular mechanisms and perspectives [J]. *Cells*, 2022, 11(3): 552.
- [107] Shahzad M, Shabbir A, Wojcikowski K, *et al.* The antioxidant effects of *Radix astragali* (*Astragalus membranaceus* and related species) in protecting tissues from injury and disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(12): 1331-1340.
- [108] Ma X, Zhang K, Li H X, *et al.* Extracts from *Astragalus membranaceus* limit myocardial cell death and improve cardiac function in a rat model of myocardial ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(3): 720-728.
- [109] Jin M L, Zhao K, Huang Q S, *et al.* Structural features and biological activities of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 257-266.

- [110] Zhang W N, Zhang M X, Cheng A Y, *et al.* Immunomodulatory and antioxidant effects of *Astragalus* polysaccharide liposome in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2020, 100: 126-136.
- [111] Yang F J, Xiu M H, Yang S P, *et al.* Extension of *Drosophila* lifespan by *Astragalus* polysaccharide through a mechanism dependent on antioxidant and insulin/IGF-1 signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6686748.
- [112] Zheng Y J, Ren W Y, Zhang L N, *et al.* A review of the pharmacological action of *Astragalus* polysaccharide [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 349.
- [113] Liu M, Qin J, Hao Y R, *et al.* *Astragalus* polysaccharide suppresses skeletal muscle myostatin expression in diabetes: Involvement of ROS-ERK and NF- κ B pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 782497.
- [114] 唐姣玉, 刘兆辉, 杨海, 等. 黄芪多糖对非酒精性脂肪肝大鼠血脂的影响 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016(18): 171-172.
- [115] 朱晓雨, 王洪新, 李佳莘, 等. 黄芪多糖对大鼠心肌纤维化的保护作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(8): 686-693.
- [116] Li S P, Hao Y S, Chen F X, *et al.* Study on the inhibitory effect of astragalus polysaccharide and two probiotics *in vitro* [J]. *J Henan Agric Sci*, 2007, 4: 86-88.
- [117] Zhang P, Liu X, Liu H, *et al.* Astragalus polysaccharides inhibit avian infectious bronchitis virus infection by regulating viral replication [J]. *Microb Pathog*, 2018, 114: 124-128.

[责任编辑 王文倩]