

• 中药多糖研究 •

从 2005—2023 年国家自然科学基金资助项目浅谈中药多糖的研究现状

吴建军^{1,2}, 邹 剑^{1,3}, 马致洁^{1,4}, 徐 愿^{1,5}, 巩仔鹏^{1,6}, 刘学伟^{1*}

1. 国家自然科学基金委员会 医学科学部 十处, 北京 100085

2. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053

3. 暨南大学药学院, 广东 广州 511443

4. 首都医科大学附属北京友谊医院 药学部, 北京 100050

5. 中日友好医院 中医风湿病科, 北京 100029

6. 贵州医科大学药学院 贵州省药物制剂重点实验室 省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 贵州 贵阳 550004

摘 要: 该文通过对 2005—2023 年国家自然科学基金中医药领域资助的中药多糖相关的项目进行回顾性分析, 系统梳理和总结中药多糖的研究内容和热点。分析发现, 中药多糖的主要研究内容集中于“活性及作用机制”“构效关系”和“吸收和代谢”等方面, 主要研究热点包括“黄芪多糖”“肠道菌群”“当归多糖”和“枸杞多糖”等。最后提出了我国中药多糖研究领域主要存在的 3 个潜在问题: 多糖化学结构的表征技术无法满足实际需求; 多糖吸收与代谢途径的有待明确; 中药多糖与小分子的整体协同作用有待阐明。旨在为今后我国中药多糖的研究者提供参考, 并为相关项目的申请者提供借鉴。

关键词: 国家自然科学基金; 中药多糖; 活性及作用机制; 构效关系; 吸收和代谢; 黄芪多糖; 肠道菌群; 当归多糖; 枸杞多糖

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)04-1053-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.04.001

Research status on polysaccharides from traditional Chinese medicine: A review of projects funded by National Natural Science Foundation of China from 2005 to 2023

WU Jianjun^{1,2}, ZOU Jian^{1,3}, MA Zhijie^{1,4}, XU Yuan^{1,5}, GONG Zipeng^{1,6}, LIU Xuewei¹

1. Department of Health Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

2. School of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

3. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 511443, China

4. Department of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medicinal University, Beijing 100050, China

5. Department of TCM Rheumatology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

6. Guizhou Key Laboratory of Pharmaceutics, State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Engineering Research Center for Development and Application of Ethnic Medicine and Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Abstract: Through a retrospective analysis of the projects funded by the National Natural Science Foundation of China from 2005 to 2023 in the field of traditional Chinese medicine (TCM) polysaccharides, this article systematically summarized the main research contents and hotspots of TCM polysaccharides. The main research contents of TCM polysaccharides focused on “pharmacological properties and mechanism” “structure-activity relationship” and “absorption and metabolism”, and the main research hotspots

收稿日期: 2023-10-30

作者简介: 吴建军, 博士, 副教授, 主要从事中药多糖化学及其生物学方向的研究。E-mail: wjjpharmacy@163.com

*通信作者: 刘学伟, 博士, 研究员, 主要从事科学基金管理工作。E-mail: liuxw@nsfc.gov.cn

included “*Astragalus membranaceus* polysaccharides” “gut microbiota” “*Angelica sinensis* polysaccharides” “*Lycium barbarum* polysaccharides” and so on. At last, three potential problems existed in the research field of TCM polysaccharides were pointed out. Firstly, the characterization technologies for the chemical structure of polysaccharides could not meet the actual demand; secondly, the pathways of polysaccharides absorption and metabolism remain to be clarified; thirdly, the overall synergistic effect of TCM polysaccharides and small molecules remains to be clarified. The purpose of this paper is to provide reference for the researchers of TCM polysaccharides in the future and for the applicants of related projects.

Key words: National Natural Science Foundation of China; traditional Chinese medicine polysaccharides; pharmacological properties and mechanism; structure-activity relationship; absorption and metabolism; *Astragalus membranaceus* polysaccharides; gut microbiota; *Angelica sinensis* polysaccharides; *Lycium barbarum* polysaccharides

多糖(polysaccharides)是一类由多个单糖通过糖苷键连接而成的高分子类化合物。植物、动物及真菌类中药中均含有不同类型的多糖。长期以来,中药化学及中药药理研究均侧重于二次代谢产物,而多糖类成分多被认为是一次代谢产物,通常被当做是无效成分而被忽略。近些年来,越来越多的研究发现中药多糖可以通过不同的作用机制发挥不同的生物活性,例如免疫调节、抗肿瘤、降血糖、神经保护、抗病毒等作用^[1-4]。中药多糖因其毒性小、安全性高、功能广泛等优点,使得中药活性多糖的开发与研究成了近些年中药创新研究的热点,并表现出广阔的应用前景。

本文总结了 2005—2023 年国家自然科学基金(Natural Science Foundation of China, NSFC)中药学科中获得资助的中药多糖相关项目的总体情况,对资助项目的主要研究内容和研究热点进行梳理,分析中药多糖的研究现状和存在的问题,旨在为从事中药多糖的科研人员提供借鉴和参考。

1 中药多糖类项目的资助情况

2005—2023 年,NSFC 中药和中西医学科(2005—2009 年为生命科学部九处,2010—2013 年为医学科学部八处,2014—2023 年医学科学部十处),共资助中药多糖相关的 NSFC 项目 290 项,资助率占中医药领域总资助总项目的 1.44%,资助总经费为 10 649 万元,占中医药领域项目总资助总经费的 1.27%。

从资助年份分析(图 1),2005—2014 年间,中药多糖的 NSFC 资助项目数保持总体稳定增长的趋势,2015 年和 2016 年均处于较低值,2017~2022 年保持平稳的趋势,2023 年获资助 29 项,处于历史最高峰。

从项目类别分析(图 1),除 2005 年 1 个重点项目,2006、2010、2013 和 2021 年各有 1 个专项基金项目,2008 年 1 个国际(地区)合作与交流项目,

2012 年 1 个国家杰出青年科学基金项目,2015 年 1 个应急管理项目,2018 年 1 个海外及中国港澳学者合作研究基金项目外,其余获资助的研究类项目均集中在面上项目(92 项)、青年科学基金项目(119 项)、地区科学基金项目(70 项)3 个项目类别。

从项目代码选择分析(图 2),H3202 中药鉴定和 H3217 中药毒理方向没有中药多糖相关项目,提示了多糖在中药鉴定方面研究的相对缺乏以及具有良好的生物安全性;除了其余代码均有分布,其中 H3203 中药药效物质方向最多,共 58 项,占 20.07%,提示越来越多的多糖被发现是中药发挥效应的活性物质基础;中药药理方面,H3212 中药抗炎与免疫药理、H3210 中药抗肿瘤药理和 H3211 中药内分泌与代谢药理分别为 32、25、23 项,为中药多糖项目选择最多的 3 个药理方向,提示了中药多糖的药理研究热点主要集中在抗炎、免疫调节与抗肿瘤、内分泌与代谢等。

2 中药多糖类项目的主要研究方向

通过对 2005—2023 年 NSFC 资助中药多糖项目的统计分析得知,除了 1 项国家杰出青年科学基金项目不涉及具体研究方向,其余获得资助的 289 个项目中,有 240 项是对中药多糖的“活性及作用机制”方向进行研究,占 83.04%;有 21 项是“构效关系”方向,占 7.27%;有 12 项是“吸收或代谢”方向,占 4.15%;剩余 16 项是其他方向,占 5.54%。

2.1 中药多糖“活性及作用机制”研究方向的概况

中药多糖“活性及作用机制”的资助项目研究包括免疫调节与抗肿瘤(共 103 项,占 42.92%),调节糖脂代谢及改善糖尿病并发症(共 36 项,占 15.00%),神经系统保护及调节作用(共 21 项,占 8.75%),保肝(共 22 项,占 9.17%),改善心血管疾病及血液系统疾病(共 17 项,占 7.08%),保护肠道(共 12 项,占 5.00%),以及作用于肾(共 7

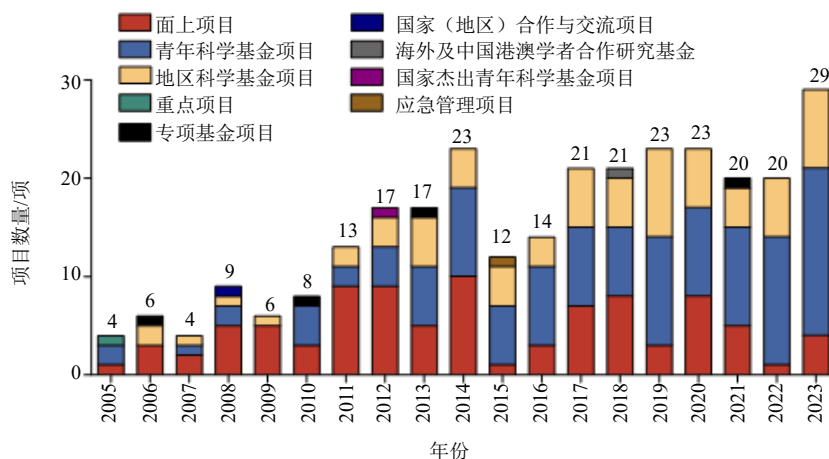


图 1 2005—2023 年“中药多糖”相关的 NSFC 项目资助情况

Fig. 1 Funding status of TCM polysaccharide-related research projects funded by NSFC from 2005 to 2023

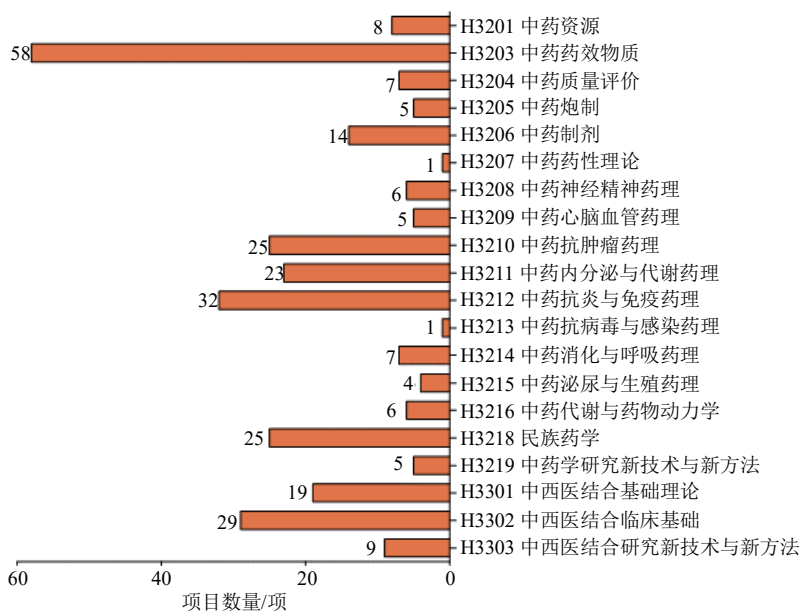


图 2 2005—2023 年获 NSFC 资助“中药多糖”相关项目的代码选择情况

Fig. 2 Selecting code status of TCM polysaccharide-related research projects funded by NSFC from 2005 to 2023

项，占 2.92%)、肺（共 5 项，占 2.08%）、皮肤（共 4 项，占 1.67%）、生殖系统（共 4 项，占 1.67%）、抗病毒（共 4 项，占 1.67%）、眼（共 2 项，占 0.83%）、骨（共 2 项，占 0.83%）、胃（共 1 项，占 0.41%）等方面（表 1）。

多糖类成分作为中药中一类不可忽视的化学成分，越来越多的多糖被发现可以通过不同的机制发挥各种生物活性，提示中药多糖具有非常广阔的开发前景。但是在项目研究过程中，也存在多糖纯度测定及结构表征不充分，研究模型不合理，量效系不明确以及机制研究不到位等一系列问题。需要承

认的是，现阶段多糖的研究水平明显落后于同是水溶性大分子的蛋白质。因此，研究人员需借助现代科技手段，开发多糖研究的新关键技术，进而充分利用我国丰富的中药多糖资源，从而推动中药多糖的现代化研究。

2.2 中药多糖“构效关系”研究方向的概况

多糖的构效关系是指多糖的化学结构，包括一级结构和高级结构，与其生物活性的关系。基于资助项目研究结果，发现中药多糖生理活性，与其相对分子质量、单糖组成、糖苷键类型、支化程度及高级结构等结构特征密切相关。例如，大黄多糖

表 1 2005—2023 年获 NSFC 资助的中药多糖“活性及作用机制”相关的项目情况

Table 1 Research projects related to biological activities and mechanisms of TCM polysaccharide funded by NSFC from 2005 to 2023

活性类型	具体作用及相关机制		多糖类型（资助号）
抗肿瘤	直接抗肿瘤作用	诱导肿瘤细胞凋亡	黄花乌头茎部多糖（81303265）、天冬多糖（30973823）、黄芪多糖（81603438）、人参多糖（30873406）、灰树花多糖（81860716）等
		阻滞肿瘤细胞周期	枸杞多糖（81173607）等
		抑制肿瘤血管生成	长叶蜈蚣藻多糖（30500649）、天冬多糖（81703868）、血红栓菌多糖（82304863）等
		抑制肿瘤细胞侵袭、转移	姬松茸多糖（30772751）、罗勒多糖（81403142）、昆布多糖（81173610）、灵芝多糖（82305021）、白花蛇舌草多糖（82074066）等
	增强免疫效应	调控 O-GlcNac 糖基化修饰	灵芝多糖（82374210）
		刺激巨噬细胞和诱导极化	黄芪多糖（81473388，82104459）、茯苓多糖（81773940）、恰玛古多糖（81760778）、铁皮石斛多糖（81860777）、三叶青多糖（82004060）等
		激活肠上皮 $\gamma\delta$ T 细胞	黄芪多糖（81001676）、甘草多糖（81873100）等
		抑制肿瘤免疫逃逸	黄芪多糖（81673669）等
		调控肿瘤免疫微环境	人参多糖（81774012）、黄芪多糖（82304779）、灵芝多糖（82305013，82305041）等
	免疫调节	对免疫器官的作用	酒制黄精多糖（82304727）、附子多糖（82304725）等
		对免疫细胞的作用	红毛五加多糖（81303198）、当归多糖（82104489）、醋柴胡多糖（82074086）等
		诱导树突状细胞成熟和活化	大粒车前子多糖（30660226，81041115）、枸杞多糖（81260678）、铁皮石斛多糖（82304775）等
		调节淋巴细胞亚群及功能	阿里红多糖（81460635）、玛咖多糖（81874350）、白术多糖（82304760）等
改善糖脂代谢及糖尿病并发症	对补体系统的作用	抑制补体过度激活	墨旱莲多糖（81373951）、柴胡多糖（81274165）等
	改善胰岛 β 细胞功能		黄芪多糖（30873412）、雷公藤多糖（81503406）、还阳参多糖（30873367）、太子参多糖（81470175）、白藜多糖（81503217）等
		改善胰岛素敏感性	湖北麦冬多糖（30873373）、灵芝孢子粉多糖（81473397）、太子参多糖（81903945）、黄芪多糖（81102863）等
	调节肠道菌群		薏苡果多糖（81803794）、黄芪多糖（81673662）、麦冬多糖（81173516）、灵芝多糖（82104478）、滇黄精多糖（81660684）等
		改善糖尿病心肌损伤	黄芪多糖（81001568，81473460，82074199）、甘蔗叶多糖（82060762）等
	改善糖尿病骨骼肌病变	改善糖尿病肾脏功能	黄芪多糖（81102863）等
		改善糖尿病性白内障	柴胡多糖（81673658）、牛膝多糖（82374105）等
		改善糖尿病视网膜病变	枸杞多糖（82060819）等
		改善糖尿病血管病变	三叶青多糖（82304808）、枸杞多糖（82260797）等
			香菇多糖（81903870）等

表 1 (续)

活性类型	具体作用及相关机制	多糖类型 (资助号)
神经系统保护 及调节作用	抑制神经系统氧化应激	肉苁蓉多糖 (81260650)、土党参多糖 (81160513)、阿里红多糖 (81760755) 等
	改善神经系统炎症	枸杞多糖 (81760768)、黄芪多糖 (81173630, 81703782) 等
	抑制神经毒性	黄芪酸性多糖 (81274048)、茜草多糖 (81403081) 等
	抑制神经细胞凋亡	玉郎伞多糖 (30960504)、枸杞多糖 (81360649) 等
	调控神经细胞自噬	分心木多糖 (81803756) 等
保肝	镇静催眠	灵芝多糖 (30640070) 等
	减轻炎症及氧化应激	沙棘多糖 (81260662)、鹿仙草多糖 (81903916)、当归多糖 (82204705)、桑葚多糖 (82160786)、岩藻多糖 (82204719) 等
	调节肠道菌群	麦冬多糖 (81803701)、黄芪多糖 (81873059, 82004016, 82160776)、云芝发酵菌丝体多糖 (81903771)、茯苓多糖 (82204748) 等
	增强肝细胞自噬	当归多糖 (81903901) 等
	抑制肝细胞线粒体自噬	灵芝多糖 (82304810) 等
改善心血管疾病 及血液系统 疾病	抑制肝星状细胞活化	狗肝菜多糖 (81360685) 等
	调节脂质代谢紊乱	当归多糖 (82204705)、狗肝菜多糖 (81960779) 等
	改善造血干/祖细胞衰老及贫血	当归多糖 (30973910, 81403205, 81274151, 81173398, 81873103, 30572429)、蓝布正多糖 (82360768)、刺五加多糖 (82074274) 等
	抗动脉粥样硬化及保护血管	黑灵芝多糖 (81860713)、田螺多糖 (81503387)、附子多糖 (81960824) 等
	延缓内皮细胞衰老	黄芪多糖 (81774119) 等
改善肠道疾病	改善心肌缺血损伤	当归多糖 (82060807) 等
	调节止血与抗血栓	海带多糖 (30660229) 等
	脑缺血保护	枸杞多糖 (81360649) 等
	改善骨髓-MSCs 遗传毒性	黄芪多糖 (81560667) 等
	改善肠黏膜损伤	亮菌多糖 (81774051)、唐古特大黄多糖 (81073135, 81473405)、黄芪多糖 (81803864, 81903947) 等
改善肺部疾病	缓解肠道炎症、改善结肠炎	人参多糖 (82004099)、黄芪多糖 (81860792)、猴头菌多糖 (81603276)、山药多糖 (82360766)、铁皮石斛多糖 (82004025) 等
	改善矽肺纤维化	黄根多糖 (81660694) 等
	改善过敏性哮喘	紫芝多糖 (81773978)、麻黄多糖 (81803809) 等
	改善慢性阻塞性肺疾病	黄精多糖 (82004041) 等
	改善肾脏疾病	枸杞多糖 (82360761) 等
改善胃部疾病	改善肾损伤	山药多糖 (82360872)、茯苓多糖 (82204745) 等
	改善肾间质纤维化	虫草多糖 (81173527, 81773985)、黄芪多糖 (81503398)、知母盐炙转化多糖 (81773904) 等
	改善慢性肾衰竭	天麻多糖 (82104356) 等
	改善慢性萎缩性胃炎	红芪多糖 (81703664) 等
	改善骨疾病	甘草多糖、人参多糖 (81001617) 等
改善骨疾病	抗骨质疏松	
	防治骨关节炎	

表 1 (续)

活性类型	具体作用及相关机制	多糖类型 (资助号)
改善眼部疾病	保护视网膜变性损伤	枸杞多糖 (81341091) 等
	视神经保护	枸杞多糖 (82074169) 等
改善生殖系统	提高小鼠冻存卵巢移植	枸杞多糖 (81460644) 等
	提高生精功能	枸杞多糖 (81660690)、金钗石斛多糖 (81860733) 等
	改善生殖氧化应激损伤	近江牡蛎多糖 (81803865) 等
改善皮肤疾病 及脱发	缓解皮肤光老化	水母雪莲多糖 (81760781)、桦褐孔菌多糖 (82004027) 等
	修复表皮通透屏障	青刺果多糖 (81960744) 等
	治疗雄激素性脱发	当归多糖 (82304732) 等
抗病毒	抗流感病毒	芦荟多糖 (81541165)、茯苓多糖 (81703919) 等
	抗病毒性肺炎	鱼腥草多糖 (82204717) 等

(资助号 30973914) 通过作用于巨噬细胞甘露糖受体 (macrophage mannose receptor, MMR) 发挥免疫调节作用, 作用强弱与其所含甘露糖含量、空间暴露程度有关, 降低相对分子质量大小更有利于暴露更多的甘露糖残基, 从而增强其通过 MMR 发挥免疫调节作用。黑果枸杞叶多糖 LRLP3 (资助号 81703817) 在不同程度失去支链阿拉伯糖基后, 其免疫调节活性降低甚至消失, 说明阿拉伯糖基支链是 LRLP3 发挥免疫活性的结构基础。含有阿拉伯半乳聚糖 (arabinogalactan, AG) 基糖链的 I 型聚鼠李半乳糖醛酸 (rhamnogalacturonan I, RG-I) 结构域和聚半乳糖醛酸 (homogalacturonan, HG) 结构域同时构成的人参酸性果胶分子 (资助号 30973857), 比单独的 RG-I 结构或单独的 HG 结构组成的果胶级分抗肿瘤活性好, 并发现人参中性多糖主要通过调节免疫实现抗肿瘤作用, 而酸性多糖既能调节免疫又能直接作用于肿瘤细胞抑制其生长, 表明各结构域单元存在协同作用。(1,4)-GlcNAc-(1,4)-GlcNAc 和 (1,4)-Galp 糖链是当归酸性多糖 (资助号 81173513) 的抗白血病的活性单元, (1,2)-Manp 位点和结构与活性无明显关系, 酸化后活性丧失提示当归多糖抗白血病活性与其糖链高级结构密切相关。清热类中药多糖 (资助号 818729772) 的单糖组成多样和多分支的结构特点与其抗补体活性相关, 并且酸性多糖中糖醛酸含量对抗补体活性有重要作用。蛭螬多糖 (资助号 81473329) 中 1,3-Galp、 α -D-1-GalpA、1,6-Galp 残基的存在可明显增加与半乳凝素-1 (galectin-1, Gal-1) 的亲合作用, (1,4)-2-去氧-GlcNAc-(1,6)-2-去氧-半乳杂聚糖具有显著的 Gal-1 抑制作用, 该抑制作用与 (1,6)-2-去氧-Galp 物质的量比含量呈正相关,

而与多糖中 Ara、Man、Glc、Fuc、Xyl 的含量及其高级结构无关, 并且发现糖残基的硫酸酯化和羧甲基化修饰对 Gal-1 的抑制无增强作用。具有 RGI 型结构特征的胀果甘草果胶多糖 GiP-B1 (资助号 81360626) 参与免疫调节作用的结构区域主要是 α -D-GalpA 聚糖区和 Rha-GalpA 聚糖区, 中性糖支链对其活性也有一定的影响。麻黄多糖 ESP-B2、ESP-B3、ESP-C1、ESP-C2、ESP-C3、ESP-C4 和 ESP-C5 (资助号 30973870) 中糖醛酸的含量、相对分子质量、单糖组成都基本相当, 而体外脾细胞增殖抑制作用明显不同, 表明除了糖醛酸的含量、相对分子质量、单糖组成影响多糖活性外, 糖链的分支结构与活性之间也存在密切的关系。而多糖的分支与活性的关系并不是一种简单的线性关系, 分支度适中的多糖往往具有较高的活性, 而分支度过高或过低的多糖其活性都有限。

可以明确的是, 中药多糖的化学结构特征能够影响其生物活性有无及强弱, 但鉴于多糖化学结构的异常复杂性, 大量活性多糖结构并未得到完全阐明, 导致关于其结构与活性的具体构效关系的研究并不深入, 成为中药多糖研究的薄弱环节。因此, 多糖化学结构, 包括初级结构和高级结构的研究仍是中药多糖研究的一个重要内容。随着后续多糖化学结构解析新技术、新方法的出现, 多糖的构效关系研究必将得到更加清晰的阐明。

2.3 中药多糖“吸收与代谢”研究方向的概况

尽管多糖的口服吸收方式及代谢途径尚未形成定论, 但一直处于不断研究与探索之中, 从资助项目研究成果中可得知, 多糖口服吸收方式主要存在下列 3 种途径。

2.3.1 以完整分子的形式通过肠黏膜被直接吸收

项目 81872994 中, 研究人员采用放射性同位素 ^{99m}Tc 标记了太子参均一多糖 PHP, 并证实多糖标记物以完整分子通过肠粘膜吸收进入体循环。

2.3.2 被小肠派氏结上的 M 细胞以内吞方式进行吸收 项目 81703798 中, 研究结果发现 3 个不同相对分子质量的醋柴胡活性均一多糖 VBCP1-4、VBCP3-4、VBCP5-1 可能通过小肠派氏结上的 M 细胞以内吞途径进行吸收。

2.3.3 经肠道菌群酵解后被吸收利用 黄芪多糖 APS (资助号 81673662) 干预后, 小鼠肠道菌群结构发生改变, 代谢物乙酸和 2-羟基丁酸的含量增加。薏苡仁多糖 FPLP (资助号 81803794) 通过调节肠道菌群, 进而提高其代谢产物肉豆蔻油酸水平, 进而发挥改善糖脂代谢的作用。麦冬多糖 MDG-1 (资助号 81173516) 调节小鼠肠道菌群结构, 并提高肠道、粪便及尿液中的短链脂肪酸的含量, 均提示这些多糖被肠道菌群发酵成包括短链脂肪酸、长链脂肪酸等在内的各种代谢产物, 通过肠道吸收后发挥各种生物活性。

与中药多糖的“活性与作用机制”研究相比，其“吸收与代谢”的研究非常缺乏，而揭示多糖的吸收方式，分布特点和代谢途径能够为活性多糖的筛选，药效模型的建立以及多糖药物的临床研究提供重要的科学依据。因此，在后续的研究过程中，需多加关注中药多糖“吸收与代谢”方面的研究。

2.4 其他中药多糖研究方向的概况

除了上述 3 个主要研究方向,关于多糖在中药中积累的分子调控机制研究、多糖糖谱技术用于中药种质资源评价研究,中药多糖的冷冻干燥变化规律研究,中药多糖在功能医药材料中的应用研究均有所涉及。例如,项目 30500653、81360611、82204569 和 82304680 分别对宁夏枸杞、铁皮石斛、党参和白及中多糖成分积累的分子机制进行研究,为阐明枸杞多糖、铁皮石斛多糖、党参多糖和白及多糖的生物合成机理以及药材的道地性品质形成规律提供科学依据。项目 81603230 通过对金线莲基原植物及其近缘种多糖的结构特征和生物活性进行分析,建立金线莲多糖特征图谱组,进而对金线莲的品质进行评价,该研究为以富含多糖的中药材品质评价的研究提供了新思路。项目 30672671 以黄芪多糖、枸杞多糖和三角河蚌多糖为研究对象,对其在冷冻干燥过程中的内在规律进行了探索性研究,并提出提高中药多糖类成分共晶点温度或共熔点温度的方法提高冻干速率、缩短冻干周期、降低冻干成本的科学假说。项目 81160521 和 81303231 均以白及多糖为研究对象,为其在药用辅料与生物材料方面的应用进行研究。

3 中药多糖类项目的主要研究热点

通过对2005—2023年NSFC中药多糖资助项目的关键词绘制云图(图3),以了解资助项目的主要



图3 2005—2023年获NSFC资助“中药多糖”相关项目的关键词词云

Fig. 3 Keyword cloud of TCM polysaccharide-related research projects funded by NSFC from 2005 to 2023

研究热点, 结果发现项目关键词中频次最高的 5 个词汇分别是“多糖”(45 次)、“黄芪多糖”(37 次)、“肠道菌群”(29 次)、“枸杞多糖”(18 次)、“当归多糖”(14 次)。

3.1 黄芪多糖

黄芪多糖是中药多糖研究的最大热点。黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根, 是常用补中益气中药, 具有健脾补中、升阳举陷、益卫固表的功效。研究表明, 黄芪中含有多糖、皂苷、黄酮、氨基酸等多种化学成分, 其中, 黄芪多糖是黄芪主要的活性成分之一^[5]。基于 NSFC 已资助黄芪多糖的相关项目研究成果发现, 黄芪多糖在免疫调节与抗肿瘤、改善糖脂代谢、保肝、改善肠道疾病、糖尿病心肌保护、改善慢性肾衰竭等方面的活性已被明确, 并且相关机制已被初步阐明。此外, 也存在部分黄芪多糖和其他分子联合应用的研究, 例如黄芪多糖和大黄素联合抗乙肝病毒(资助号 30472266), 黄芪多糖和小檗碱联合调控脂肪细胞游离脂肪酸外溢(资助号 30672735) 以及联合改善胰岛素抵抗(资助号 81603351) 等。

3.2 肠道菌群

肠道菌群是指定植在机体肠道内并长期与机体相互依存的数以万亿计的微生物群。大多中药多糖不能被人类基因组中编码的酶降解, 而肠道菌群能够分泌相关的多糖降解酶, 对多糖的降解、吸收及代谢发生影响, 多糖同时参与调节肠道菌群的结构, 最终产生多种多样的生理活性^[6-7]。基于 NSFC 已资助相关项目中, 中药多糖关于肠道菌群的研究主要集中在肠道菌群介导的中药多糖的生物活性以及促进其他化学成分吸收代谢两方面。肠道菌群介导的中药多糖生物活性包括影响“肠-肝”轴、“肠-脑”轴、“肠-胃”轴、“肠-肺”轴、“肠-肾”轴及“肠-骨”轴等多个方面; 肠道菌群介导的中药多糖促进其他化学成分吸收代谢方面, 例如人参多糖(资助号 81274068 和 81373946) 通过调控肠道菌群进而促进人参皂苷的体内吸收利用, 提示了肠道菌群既可介导中药多糖发挥多种生理活性, 也可促进中药多糖与中药小分子的发挥整体协同作用。

3.3 枸杞多糖

枸杞为茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实, 是常用的一味补益类的中药, 具

有滋补肝肾、益精明目的功效。研究表明, 枸杞中含有多糖、类胡萝卜素、酚酸、黄酮等多种化学成分。其中, 多糖被认为是枸杞果实中的主要生物活性成分^[8]。NSFC 已资助枸杞多糖的相关项目, 均是基于枸杞的传统应用, 对枸杞多糖的免疫调节与抗肿瘤、神经系统保护、改善生殖系统功能以及改善视网膜损伤及保护视神经等活性以及枸杞多糖积累调控机制展开研究。

3.4 当归多糖

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 是常用的一味补血类的中药, 具有补血和血、调经止痛、润肠通便的作用, 被称为“血中圣药”。研究表明, 当归中含有多糖、挥发油、黄酮类、有机酸类等多种化学成分, 其中, 多糖是当归发挥造血作用的主要活性成分^[9]。NSFC 已资助当归多糖的相关项目, 均是围绕当归多糖促进正常造血以及改善铁代谢障碍性贫血的活性及其机制进行研究, 明确了当归多糖是当归发挥补血功能的活性物质基础, 同时也为当归补血的中医理论提供了现代科学内涵。

4 结语与展望

从资助项目的研究成果可以看出, 我国的中药多糖研究仍存在不少挑战。

4.1 多糖化学结构的表征技术无法满足实际需求是制约中药多糖基础研究的突出问题

在历年资助的中药多糖类项目中, 不少中药多糖的化学结构并未被表征清楚, 即便部分多糖的化学结构被表征, 但其中绝大多数也仅局限于一级结构, 这将导致该课题结论的科学性和可重复性存在一定的风险。多糖化学结构表征最大的难点在于其结构的复杂性导致其解析的繁琐性。多糖是自然界中存在的结构最复杂的一类高分子聚合物, 其结构可分为一级、二级、三级和四级结构。其中, 一级结构称为初级结构, 二级、三级和四级结构称为高级结构。多糖的一级结构包括: 相对分子质量, 单糖组成的种类和比例, 各单糖残基的链接方式, 各单糖残基之间的连接顺序, 各糖苷键的异头异构形式以及各糖残基上羟基被取代情况。多糖的二级结构是指多糖主链间形成的有规则的构象, 不涉及侧链的空间排布; 多糖的三级结构和四级结构是指以二级结构为基础, 由于糖单位之间的非共价相互作用, 导致二级结构在有序的空间里产生的有规则的构象。此外, 组成天然多糖常见的单糖种类大约有

20 多种,这就导致天然多糖结构的无限可能性。尽管现在通过化学结合仪器分析的方法,已能够基本实现对多糖化学结构的表征,但仍存在复杂繁琐、耗费时间长、无法微量分析等困难。基于多糖结构的异常复杂性带来的结构表征上的困难,导致其制备过程,质量控制,结构修饰及合成,以及后续的构效关系研究也充满巨大的挑战性。

现有的中药多糖分离纯化技术是以离子交换凝胶色谱和凝胶渗透色谱为基本步骤,存在耗时长,得率低等缺点,不适于大规模制备。因此,开发高效简便、快速精准、自动化分析和微量分析程度高的多糖结构表征的关键技术,开发新型的分选材料,将会使得多糖的制备过程,质量控制,结构修饰及合成和构效关系研究变得更加便捷,进而能够极大地推动中药多糖类药物的基础研究和产业创新。

4.2 多糖吸收与代谢途径的不明确是限制建立合理多糖活性评价模型的关键问题

口服是中药多糖最常见的给药方式,多糖具有相对分子质量大、亲水性强、多带电、稳定性差等特点,导致多糖不易透过肠道上皮细胞被吸收入血。因此,多糖口服后如何被吸收利用,以原型形式还是降解后形式被吸收利用,吸收程度如何、分布状况如何、代谢水平如何、排泄及转化途径如何等问题,仍缺乏明确的认识。在部分资助项目利用体外模型评价多糖活性中,直接以多糖作用于细胞模型,进而对多糖的活性进行评价和筛选,这是存在问题的。由于多糖的吸收和代谢过程未知,导致多糖是以原型或是代谢物的形式进入体内未知,并且是否能够接触到靶细胞也并不清楚,非常容易产生假阳性或假阴性的结果。因此,建立符合多糖生物学特点的活性评价模型,包括动物模型、组织模型、细胞模型、受体模型、计算机虚拟模型等,都需要在明确多糖吸收与代谢途径的前提下,才能更可靠地评价多糖活性,以及全面阐明多糖的药理作用机制。

通过分析历年资助的中药多糖类项目成果,得知多糖的口服吸收方式存在下列 3 种途径:(1)以完整分子的形式通过肠粘膜被直接吸收;(2)被小肠派氏结上的 M 细胞以内吞方式进行吸收;(3)经肠道菌群酵解后被吸收利用。尽管现阶段,关于多糖吸收与代谢途径的研究取得了一点进展,但是不可否认仍需要进一步深入和完善。例如,(1)常用放射性同位素和荧光标记多糖分析多糖的吸收途径,标记后多糖的稳定性如何,检测到的信号源自

多糖原型还是代谢裂解后的片段不能确定,标记是否改变了多糖的高级构型进而影响了吸收方式值得商榷。(2)派氏结的发育与肠道菌群密切相关,而派氏结内吞多糖是否受肠道菌群的影响并不清楚。(3)肠道菌群为中药多糖的吸收代谢研究打开了一扇窗,但也存在一些问题。比如,现有最常用的 16S RNA 基因测序技术评估复杂菌群的功能有限;肠道菌群的个体差异以及不同时期和不同环境的动态演变过程,都对分析造成了巨大的不稳定性;整个消化道的菌群组成各不相同,仅对粪便或结肠内容物的菌群进行分析,并不能充分解释肠道菌群的变化。因此,随着中药多糖研究的不断深入,我们应该了解到其中存在的局限性和不足,进而能够更好地进行改进。

4.3 揭示中药多糖与中药小分子的整体协同作用是全面阐明中药多糖功能的重要补充

自古至今,中药汤剂是中药第一大剂型,汤剂采用的水提法将会极大地促进中药多糖类成分的溶出,然而现在关于中药化学成分的研究热点均集中于醇溶性的小分子成分,往往忽略了水溶性的多糖类成分,甚至将多糖类成分直接当做无效成分进行去除。近些年来,多糖能够作为一类单独的物质基础进而发挥多样的生物活性已经被认可,但中药多糖与其他中药小分子之间是否具有整体协同作用以及具有怎样的整体协同作用还并不清楚。项目 81274068 和 81373946 研究发现,人参多糖可通过调节肠道菌群,进而促进包括人参皂苷 Rb_1 、 Rc 、 Re 、 Rg_1 、 Rd 、 $20(S)-Rg_3$ 、 $20(S)-Rg_2$ 等在内的人参皂苷的生物利用度。项目 82304692 基于“麦冬均一多糖 ORP-1 与鲁斯可皂苷元 RUS 互作形成的轭合物是协同贡献麦冬抗炎药效的重要物质基础”的科学假说展开研究。非多糖相关项目 81303239 和 81603256 均发现中药在水煎过程中,有效成分间自组装形成超分子后会聚集沉降现象,形成自沉淀,即中药微粒系统。中药多糖都带有大量包括羟基、羧基、氨基在内等亲水性基团,在煎煮过程中极有可能与小分子之间受各种次级键介导,发生分子识别和自组装,进而聚集形成中药微粒。中药微粒具有怎样的生物活性,能否促进生物利用度低的小分子吸收代谢?能否影响小分子成分的分布?能否增加不稳定成分的稳定性?能否降低有毒成分的毒性等均不清楚。因此,揭示中药多糖与中药小分子的整体协同作用,是全面阐明中药多糖功能的重

要补充,同时也能为进一步揭示中药整体观的科学内涵提供依据。

虽然我国中药多糖研究存在不少挑战,但值得肯定的是,经过这些年不断资助,我国储备了一批中药多糖研究相关的科研人才,中药多糖研究的技术水平得到不断提高,并取得了若干中药多糖相关的研究成果。党的十八大以来,党中央把中医药工作摆在更加重要的位置,因此,进一步深入开展中药多糖化学及其生物学方向的研究,努力提高中药多糖研究的基础水平和技术手段,促使我国多糖领域的科研水平达到世界领先水平,将为我国中医药传承创新发展事业做出重要贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] Wu J J, Shi S S, Wang H J, *et al.* Mechanisms underlying the effect of polysaccharides in the treatment of type 2 diabetes: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 144: 474-494.
- [2] Wu J J, Xu Y B, Zhu B, *et al.* Characterization of an Arabinogalactan from the fruit hulls of *Ficus pumila* Linn. and its immunomodulatory effect [J]. *J Funct Foods*, 2020, 73: 104091.
- [3] Olatunji O J, Feng Y, Olatunji O O, *et al.* Polysaccharides purified from *Cordyceps cicadae* protects PC12 cells against glutamate-induced oxidative damage [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 153: 187-195.
- [4] Stovbun S V, Kalinina T S, Zlenko D V, *et al.* Antiviral potential of plant polysaccharide nanoparticles actuating non-specific immunity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 743-749.
- [5] 杨乾方, 王帆, 叶婷, 等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 4069-4081.
- [6] Huang Y Z, Chen H, Zhang K F, *et al.* Extraction, purification, structural characterization, and gut microbiota relationship of polysaccharides: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 213: 967-986.
- [7] 唐婷, 陈华国, 赵超, 等. 多糖调节肠道微生态失调作用机制及其生物活性的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(21): 5585-5592.
- [8] Wu D T, Guo H, Lin S, *et al.* Review of the structural characterization, quality evaluation, and industrial application of *Lycium barbarum* polysaccharides [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2018, 79: 171-183.
- [9] Jin M L, Zhao K, Huang Q S, *et al.* Isolation, structure and bioactivities of the polysaccharides from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 89(3): 713-722.

[责任编辑 王文倩]