

茯苓多糖的结构、活性及其构效关系研究进展

厉晓^{1,2}, 龚婕^{1,2}, 丁婵^{1,2}, 彭思源^{1,2}, 浦子牛^{1,2}, 熊文惠^{1,2}, 李顺祥^{1,3*}, 崔培梧^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院 菌物药研究室, 湖南 长沙 410208
2. 国家中医药管理局中药药性与药效三级科研实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南省中药活性物质筛选工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208

摘要: 茯苓多糖是茯苓菌核、菌丝体及发酵液的主要活性物质之一, 具有免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗抑郁、保肝健胃、提高记忆力及镇静催眠等活性, 但其构效关系一直未得到充分解析, 且茯苓菌核不同部位和通过不同培养工艺合成的茯苓多糖结构也普遍存在差异, 因此仅依赖经典的总多糖含量分析方法无法实现对茯苓多糖结构和活性的客观评价, 有必要开展有关茯苓多糖的构效关系探索, 并建立可实现对茯苓多糖进行定性、定量分析的系统评价方法, 助力茯苓多糖的科学应用与开发。基于此, 对茯苓多糖的结构、生物活性进行系统综述, 在此基础上探讨其构效关系, 为茯苓多糖的科学分析、结构修饰、生物合成及综合开发提供参考。

关键词: 茯苓多糖; 结构表征; 结构修饰; 生物活性; 构效关系; 免疫调节; 抗肿瘤; 抗抑郁; 镇静催眠

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)01-0305-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.01.029

Research progress on structures, activities of *Wolfiporia hoelen* polysaccharides and its structure-activity relationship

LI Xiao^{1,2}, GONG Jie^{1,2}, DING chan^{1,2}, PENG Siyuan^{1,2}, PU Ziniu^{1,2}, XIONG Wenghui^{1,2}, LI Shunxiang^{1,3}, CUI Peiwu^{1,2,3}

1. Mycomedicine Research Lab, School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Tertiary Research Lab of TCM Property & Efficacy, National Administration of TCM, Changsha 410208, China
3. Hunan Engineering Technology Research Center for Bioactive Substance Screening of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Fuling (*Wolfiporia hoelen*) polysaccharides (WHP), one of the main active substances in the sclerotia, mycelia and fermentation broth of *Wolfiporia hoelen*, are composed of more than ten monosaccharides linked through glucosidic bonds, and show a series of multiple activities including immune regulation, antitumor, anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-depression, liver and stomach protection, memory enhancement, and sedative and hypnotic effects. However, the structure-activity relationship of WHP has not been fully elucidated. Moreover, the structures of WHP isolated from different parts of sclerotia of *Wolfiporia hoelen* or biosynthesized through different culture processes are also generally different. Consequently, classical total polysaccharide content analysis methods alone are insufficient for an objective evaluation of WHP's structures and activities. Therefore, it is essential to investigate the structure-activity relationships of WHP and to establish a systematic method for qualitative and quantitative analysis to improve its scientific application and development. This review systematically summarizes the structures and biological activities of WHP, and discusses the structure-activity relationship of WHP systemically, which could provide a comprehensive reference for the scientific analysis, structural modification, biosynthesis and comprehensive development of WHP.

Key words: *Wolfiporia hoelen* polysaccharides; structure characterization; structure modification; biological activity; relationship between structure and activity; immune regulation; antitumor; anti-depression; sedation and hypnosis

收稿日期: 2024-08-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973211/C0033375); 湖南省自然科学基金资助项目 (2024JJ8168); 长沙市自然科学基金资助项目 (kq2402180); 湖南中医药大学研究生创新课题 (校行研字 [2023]21号-2023CX139); 湖南中医药大学“十四五”重点学科-生物工程学科 (校行发规字 [2023]2号)

作者简介: 厉晓, 硕士研究生, 研究方向为中药活性物质挖掘及生物合成。E-mail: xiaode0322@163.com

*通信作者: 崔培梧, 副教授, 硕士生导师, 从事中药/菌物药药效物质挖掘、质量控制研究。E-mail: cuipeiwu@126.com

李顺祥, 男, 二级教授, 博士生导师, 从事中药药效物质基础与中药新药研究。E-mail: lishunxiang@hotmail.com

茯苓是多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Wolfiporia hoelen* (Fr.) Y. C. Dai & V. Papp 的干燥菌核，其性平，归心、肺、脾、肾经，具有利水渗湿、健脾、宁心安神、祛痰等功效^[1]，是重要的药食同源菌物，在中药复方及中成药制剂领域应用广泛，有“十方九苓”之称。研究表明，茯苓主要活性成分为茯苓多糖和三萜类化合物，此外还含有蛋白质、脂肪、卵磷脂等化学成分^[2]，其中茯苓多糖不同的结构特征决定了其广泛的生物活性^[3]，如免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化、抗病毒、抗抑郁及护肝等，因而被作为评价茯苓及其衍生产物品质的重要指标。茯苓的主要生产方式为代料或段木栽培，但栽培过程对气候、光照及土壤环境等均有严格要求，且需要消耗大量松材^[4]，随着发酵工程技术在大型真菌活性成分生物合成领域应用的推广，茯苓菌的发酵工艺研究也得到广泛关注，且研究表明茯苓菌丝体中水溶性多糖和三萜的含量显著高于茯苓菌核中相应成分的含量^[5]，因此，以发酵工艺为特色的茯苓菌活性成分制备方式将成为茯苓资源开发的新途径。为进一步阐明茯苓多糖构效关系，本文对茯苓多糖的化学结构及其修饰、生物活性与构效关系等进行系统综述，为茯苓多糖的应用和科学评价提供参考。

1 茯苓多糖的结构及其修饰

1.1 结构

糖类是自然界广泛存在的一类多羟基醛/酮，或通过水解能产生多羟基醛/酮的物质。根据单糖组成可将糖类化合物分为单糖、寡糖和多糖。多糖是由 10 个及以上的单糖通过糖苷键连接而成的多羟基醛/酮类高分子聚合物，其结构有直链和支链 2 类，偶尔也有环状结构^[6]。目前，相关研究共报道了 56 种茯苓多糖^[7-14]，根据其单糖组成可分为 2 大类：一类是 β -葡聚糖，其主链结构为 β -(1,3)-D-葡聚糖，含少量 (1,6) 和 (1,2) 支链（图 1）；另一类是以葡萄糖为主，同时含有阿拉伯糖、果糖、岩藻糖、木糖、甘露糖、半乳糖等单糖组成的水溶性杂多糖^[15]。

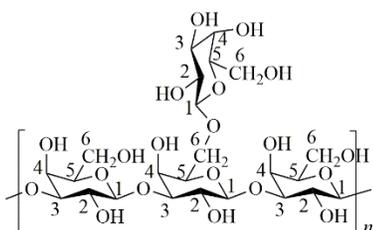


图 1 β -(1,3)-D-葡聚糖结构

Fig. 1 Structure of β -(1,3)-D-glucan

茯苓多糖为茯苓中的重要活性成分，其化学结构复杂多样，也是其发挥生物活性的重要基础。为了更清晰地了解其化学结构，本文从单糖组成、糖苷键型及高级构象等分别阐述。根据溶解度不同可将其茯苓多糖分为水溶性多糖和碱溶性多糖^[6]。水溶性多糖在水溶液中显示出良好的溶解性；碱溶性多糖则指一种含有羧基或硫酸根等酸性基团的多糖，又称酸性多糖，属于高分子多糖，一般有较多分支、结构复杂^[7]。因茯苓多糖的来源、提取方式及培养条件等不同导致其结构存在显著差异，茯苓菌丝体和茯苓菌核所含的水溶性多糖和碱溶性多糖的含量及其单糖组成也存在明显不同，因此在开展茯苓多糖的分析和应用过程中应首先充分了解其结构信息。

1.1.1 茯苓多糖的单糖组成 相关研究表明茯苓多糖既包括仅由葡萄糖组成的葡聚糖，也包括由葡萄糖、半乳糖、甘露糖等组成的杂多糖，且不同来源的茯苓多糖其单糖类型和比例均呈现显著差异。Wang 等^[5]对不同来源茯苓多糖进行分析发现茯苓发酵菌丝体中的水溶性多糖含量显著优于茯苓菌核，为茯苓菌核中水溶性多糖的 4.02 倍；单糖组成方面，茯苓发酵菌丝体中的水溶性多糖中含有较高比例的甘露糖、半乳糖及葡萄糖醛酸。茯苓多糖中单糖种类及糖苷键类型也是影响其活性的重要因素，如陈林等^[18]采用液态发酵体系制备茯苓胞内、胞外及菌核多糖获得，活性分析表明所有茯苓多糖样品均表现出对羟基自由基、1,1-二苯基-2-三硝基胍（1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl radical, DPPH）自由基和超氧阴离子自由基的清除活性，但茯苓胞内多糖的活性最强，进一步通过红外光谱分析推测茯苓胞内多糖活性最强的原因在于其结构中存在的独特甘露糖苷键。

1.1.2 糖苷键型 糖苷键是连接单糖单元形成多糖链的关键化学键。在茯苓多糖中，常见的糖苷键型包括主链的 β -(1,3) 及支链少量的 β -(1,6)、 β -(1,2) 糖苷键。其中， β -(1,3) 糖苷键是茯苓多糖生物活性的关键所在，且与茯苓多糖抗肿瘤活性有密切联系。Chihara 等^[19]发现茯苓葡聚糖的主要结构为 β -(1,3)-D-葡聚糖且带有少量 β -(1,6) 支链，对 S₁₈₀ 肉瘤无抑制作用；然而，将其支链切除后得到的线性 β -(1,3)-D-葡聚糖显示出良好的抗 S₁₈₀ 肉瘤的生物活性，意味着茯苓多糖侧链结构对其生物活性存在显著影响。不同的糖苷键型组合决定了茯苓多糖糖链

走向和空间构象,进而影响其生物活性和物理化学性质。

1.1.3 高级构象 除了初级结构中的单糖组成和糖苷键型,茯苓多糖的高级构象也是其化学结构的重要组成部分。高级构象包括多糖链的折叠、缠绕及形成的螺旋结构等。研究表明,茯苓多糖在不同溶液中可以形成特定的高级构象。如茯苓多糖在氢氧化钠和尿素等碱性溶液中呈柔性线型链,而改性后的茯苓多糖在水溶液中可形成三螺旋、球状和类球状等高级结构^[20]。Liu 等^[21]利用刚果红法研究发现 2 种羧甲基茯苓多糖(CMP)在水溶液中均为三螺旋结构,其中 CMP-1 呈不规则球形,CMP-2 呈规则球形。这种高级构象对于其与生物大分子的相互作用及发挥生物活性具有重要意义。

近年来,随着分析技术的不断进步,对于茯苓多糖高级构象的研究也取得了一些新的进展。利用 X 射线衍射法、原子力光谱及差示扫描量热法等先进技术,能够更直观地观察到茯苓多糖在不同环境条件下的构象变化,同时发现 pH 值、离子强度、温度等都可能影响茯苓多糖的高级构象。如在酸性条件下,茯苓多糖的螺旋结构可能会发生解旋;在碱性条件下,茯苓多糖会呈柔性线型链^[20]。

对茯苓多糖化学结构,特别是高级构象的深入研究,不仅有助于揭示其发挥特定生物活性的构效关系,还可为基于茯苓多糖的药物设计和开发提供重要理论基础;然而,目前对于茯苓多糖高级构象的研究仍相对有限,还需要进一步借助更先进的技术和方法,以全面深入地理解其复杂的化学结构和功能之间的关系。

1.2 结构改性

水溶性茯苓多糖具有抗肿瘤、抗炎等生物活性,但含量较低且不易提取,而茯苓中碱溶性茯苓多糖含量最高,但水溶性差、生物活性低,几乎无抗肿瘤活性^[22],且有研究证明水溶性多糖在抗氧化活性上也强于碱溶性多糖^[23],但茯苓碱溶性多糖含量非常高,占茯苓菌核的 93%^[22],因此结合化学结构修饰技术改善其水溶性,进而实现碱溶性茯苓多糖的活性调整和提升是茯苓多糖开发的重要途径之一。目前鲜见有关茯苓多糖结构修饰的报道,但碱溶性真菌多糖的结构修饰已被证实为调整其活性的重要手段,如张珏^[24]通过硫酸化修饰灵芝碱溶性多糖发现经修饰后的灵芝碱溶性多糖的抗肿瘤活性显著提升,韩伟等^[23]将灵芝水溶性多糖和碱溶

性多糖的抗氧化活性进行比较,结果表明灵芝水溶性多糖表现出更好的抗氧化活性。可见,多糖的溶解性对其生物活性具有重要影响,因此对碱溶性多糖进行修饰改性以提高其溶解性和生物活性非常必要。目前有关茯苓多糖的结构改性方法主要涉及化学修饰、生物修饰及物理改性。

1.2.1 化学修饰 茯苓多糖化学修饰常见的方法有硫酸化、羧甲基化及硒化修饰等。茯苓多糖硫酸化是在多糖 C-2、C-4、C-6 残基上引入硫酸基团,通过分子间氢键形成聚合体从而引入离子官能团(图 2-A),提高其水溶性并增强抗肿瘤活性^[22]。别蒙等^[25]研究表明茯苓多糖硫酸化的取代反应在 C-2、C-4、C-6 位置都有发生,其取代度大小为 C-6>C-4>C-2。常用的硫酸化方法有氯磺酸-吡啶法^[26]、浓硫酸法^[27]等。硫酸化后的茯苓多糖往往具有更好的抗病毒、抗肿瘤和免疫调节活性。研究发现硫酸化茯苓多糖的分子链伸展程度增加,分子间的氢键作用减弱,从而提高了其在水溶液中的溶解性;同时,硫酸基团的引入还可能改变多糖分子的空间构象,使其更容易与生物体内的受体结合,发挥生物活性。

羧甲基化修饰是利用羧甲基取代多糖链上羟基从而达到修饰目的(图 2-B),茯苓多糖的羧甲基化通常是在 C-2、C-4、C-6 残基上引入羧甲基官能团。羧甲基化茯苓多糖是一种取代度相对较高的多糖,其取代度为 0.900 ± 0.007 ^[28]。经过羧甲基化修饰的多糖其溶解度、电负性和水溶性均有所增强^[29],其在药物传递和生物材料领域的应用潜力得以提升。羧甲基化茯苓多糖的分子链更加柔顺,有利于形成稳定的凝胶或纳米粒子,用于药物的包载和控释。

硒化修饰是将硒元素引入多糖的羟基上,形成稳定单一的配合物(图 2-C)^[30]。硒化多糖具有多糖和硒的多重功效,且更有利于机体吸收^[31]。硒化方法有硝酸亚硒酸盐法和硝酸亚硒酸钠法^[32]等,其中因硝酸亚硒酸钠法的硒化效率较高故而更常用,但该方法需在强酸条件下进行。关于硝酸亚硒酸钠法制备硒化茯苓多糖的相关研究还未见报道,但在其他多糖的修饰中已有研究,如李晓丽等^[33]采用硝酸亚硒酸钠法制备硒化刺五加多糖,研究硒化刺五加多糖对 D-半乳糖诱导小鼠氧化损伤的保护作用,实验结果表明硒化刺五加多糖可使小鼠的心、肝、脾、肾的脏器指数增加,并能提高超氧化物歧化酶、过

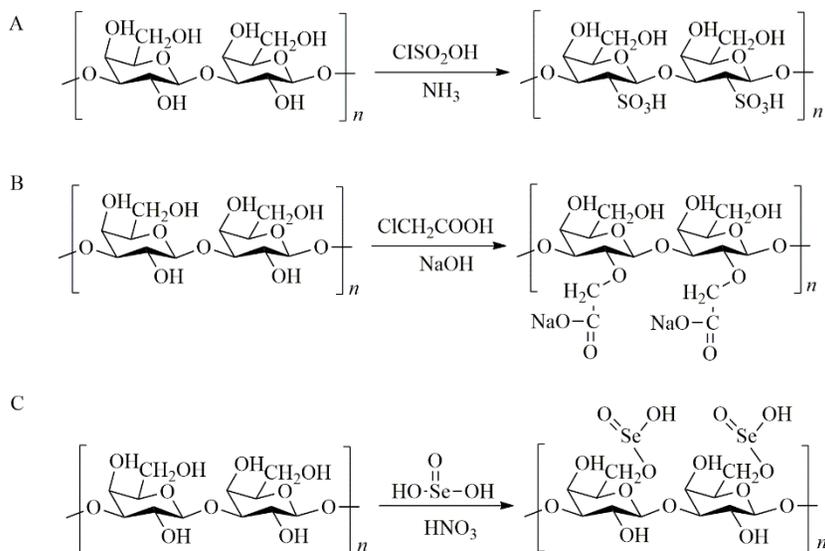


图2 茯苓多糖的硫酸化 (A)、羧甲基化 (B)、硒化 (C) 修饰反应示意图

Fig. 2 Schematic diagram of sulfation (A), carboxymethylation (B) and selenium (C) modification reaction of *Wolfiporia hoelen* polysaccharides

氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活力，证明硒化刺五加多糖对小鼠氧化损伤有明显的改善作用。这为茯苓多糖的硒化修饰提供了很好的参考价值。

多糖经结构修饰后不仅可增强各种生物活性，还可降低多糖药物的不良反应。以上3种茯苓多糖化学改性方法均能使茯苓多糖的溶解度提高、清除自由基和体外胆酸结合能力增强，其中经硫酸化和羧甲基化处理后的茯苓多糖在水中的溶解度最佳，其溶解度为0.50、0.70 mg/mL；且对羟自由基、超氧阴离子自由基及DPPH自由基的清除活性最高^[34]。不同化学方法修饰后的多糖，其生物活性会发生不同改变。与天然多糖的生物活性相比，磷酸化修饰的多糖因磷酸基团的引入其水溶性

和链刚性增强致使其抗肿瘤活性增强^[35]；硫酸化修饰的多糖其抗氧化活性受相对分子质量和取代度的影响^[36]，适当取代度的情况下原有三螺旋结构不会被破坏，抗凝血和抑菌活性增强^[37]；经硒化修饰的多糖在免疫调节^[38]和抗肿瘤^[39]方面有着突出的效果。因此，针对不同目标生物活性的提高可选择不同修饰途径。

1.2.2 酶法修饰 酶法修饰是一种相对温和且具有特异性的改性方法，利用特定的酶，如糖苷酶对茯苓多糖进行水解或修饰，可以精准地调控多糖的相对分子质量、链长和分支度。常用的酶主要有淀粉酶、纤维素酶和果胶酶3大类^[40]。茯苓多糖的酶法修饰主要采用β-葡聚糖酶(图3)、木聚糖酶和纤

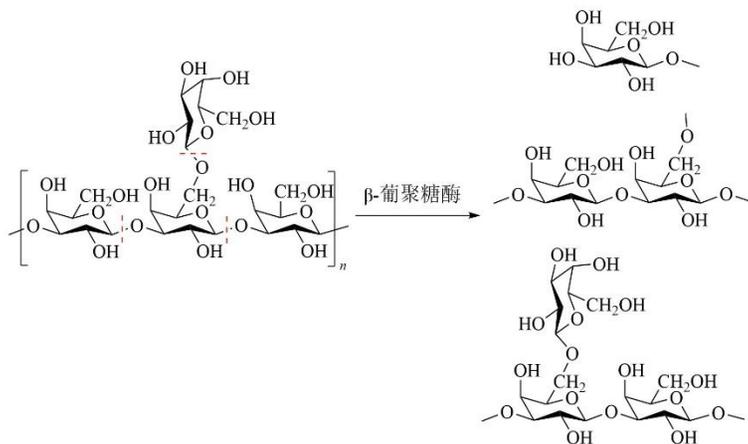


图3 茯苓多糖的酶法降解示意图

Fig. 3 Schematic diagram of enzymatic degradation of *Wolfiporia hoelen* polysaccharides

纤维素酶,这3种酶中 β -葡聚糖酶对茯苓多糖的降解能力最强,纤维素酶的分解能力次之,木聚糖酶降解能力最弱^[41]。原因可能是茯苓多糖的结构多为 β -(1,3)-葡聚糖聚合体, β -葡聚糖酶既可降解 β -(1,4)-葡聚糖苷键又可降解 β -(1,3)-葡聚糖葡萄糖苷键,而纤维素酶分子中主要是含有降解 β -(1,4)-葡聚糖的活性;由于茯苓多糖的结构中也存在少量木聚糖侧链,所以木聚糖酶也对茯苓多糖有一定的降解作用。郭雨桐等^[42]以 β -葡聚糖酶为外源酶加入到粉碎后的茯苓中,以降解茯苓多糖侧链,进而释放更多的 β -(1,3)-葡聚糖,最终使其得率提高至13.31%。该实验证明使用外源 β -葡聚糖酶降解茯苓多糖的优点不仅是发生条件温和、杂质含量低及提取液黏度低,还能使茯苓多糖的得率大幅增加,且所得茯苓多糖的立体结构稳定、生物活性高。

1.2.3 物理改性 物理改性方法也在茯苓多糖的结构改造中发挥着作用。如超声处理可以破坏茯苓多糖的分子间和分子内氢键,导致其相对分子质量降低和链段的缩短。这种物理改性方法能够改善茯苓多糖的水溶性和生物利用度。此外,辐照处理也被用于茯苓多糖的改性,通过高能射线的作用引发多糖分子的化学键断裂和重组,从而改变其结构和性能。梅光明等^[43]对茯苓粉和茯苓多糖进行球磨和胶体磨处理达到超微粉碎效果,发现机械剪切力能打断部分碱溶性茯苓多糖的主链或侧链,从而导致多糖的相对分子质量减小,使多糖的溶解度增强,故而提高多糖溶出率。龚志华^[44]采用⁶⁰Co- γ 辐照降解茯苓多糖,实验结果表明辐照降解产生的水溶性多糖随辐照剂量增加而显著增加,其中经1000 Gy处理后水溶性多糖得率最高。

综上,通过不同的修饰方法可以对茯苓多糖的结构进行有效地改造,从而获得具有特定性能和生物活性的改性产物。深入研究这些修饰方法所得多糖的结构特征,将为茯苓多糖在医药、食品、化妆品等领域的应用提供重要的理论基础和技术支持。

2 茯苓多糖的生物活性

因茯苓多糖结构多样,故其生物活性也尤为丰富,已有大量研究表明,茯苓多糖具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、免疫调节、保肝、抗抑郁、抗菌及预防代谢疾病等生物活性。

2.1 抗肿瘤

癌症治疗手段包括手术、化疗、放疗等,这些治疗方式均可能导致人体器官衰竭、免疫力低下等

不良反应,从而使癌症的治疗难度增加^[45]。茯苓多糖对多种肿瘤都有一定的疗效,其毒性小且成本低,并能激活机体免疫应答,增强对肿瘤细胞的免疫监视,是极具潜力的免疫治疗药物,可作为抗癌药物开发利用^[46]。茯苓多糖通过靶向多种免疫细胞产生抑癌作用,主要归为3种途径:(1)调节机体的免疫功能,通过刺激肠道黏膜免疫系统,诱导辅助性T细胞释放细胞因子,使自然杀伤细胞、淋巴因子激活杀伤细胞细胞、B细胞等免疫细胞活化,从而调节细胞因子的分泌以抑制或杀死癌细胞^[47];(2)干扰肿瘤内的信号转导路径,影响肿瘤细胞核酸合成或清除氧自由基,通过调控B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*)、*Bcl-2*相关X蛋白基因表达水平^[48],使肿瘤细胞生长周期停滞^[49],抑制黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和蛋白激酶B的磷酸化^[50]来诱导肿瘤细胞凋亡;(3)在联合治疗中,降低化疗、放疗等药物引起的不良反应并增加疗效^[51]。茯苓多糖抗肿瘤活性的作用机制及效果如图4所示。

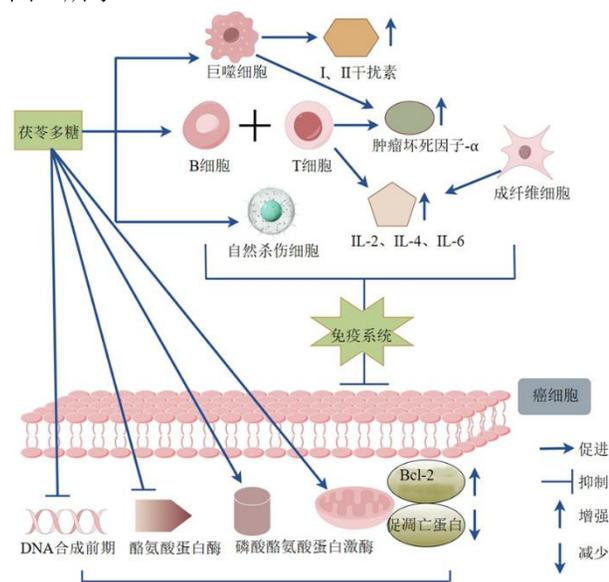


图4 茯苓多糖抗肿瘤活性机制

Fig. 4 Antitumor mechanism of *Wolfiporia hoelen* polysaccharides

2.2 免疫调节

茯苓多糖可作为免疫调节剂调节非特异性免疫和特异性免疫。巨噬细胞是茯苓多糖调节非特异性免疫的主要靶细胞。茯苓多糖可增强巨噬细胞的吞噬功能^[52-53],调节巨噬细胞释放一氧化氮和细胞因子^[54]。茯苓多糖调控巨噬细胞存在2种信号通路:(1)Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/肿

瘤坏死因子受体相关因子-6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 茯苓多糖通过 TLR4, 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性途径激活 TRAF6, 诱导 NF- κ B 和原癌基因表达, 使一氧化氮、IL-2、IL-6、IL-17A、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、 γ 干扰素水平提高^[55]; (2) 茯苓多糖通过 TLR4、白细胞分化抗原 14、补体受体 3 形成信号复合簇, 通过 p38 激酶激活 NF- κ B/Rel 家族。通常 NF- κ B/Rel

与其抑制剂 I κ B 激酶 (inhibitor of κ B, I κ B) 结合并以静止形式存在于未受刺激细胞的细胞质中, 接受外部刺激会导致 I κ B 磷酸化, 从而引起 I κ B 降解, 释放出 NF- κ B/Rel 的活性 DNA 结合形式, 活性的 NF- κ B/Rel 位移到细胞核, 结合到靶基因启动子区域的 κ B 位点, 调节靶基因的表达^[56], 刺激细胞因子的产生。巨噬细胞产生的细胞因子可进一步刺激自然杀伤细胞和树突状细胞参与免疫调节^[57-58]。茯苓多糖免疫调节活性的作用机制及效果如图 5 所示。

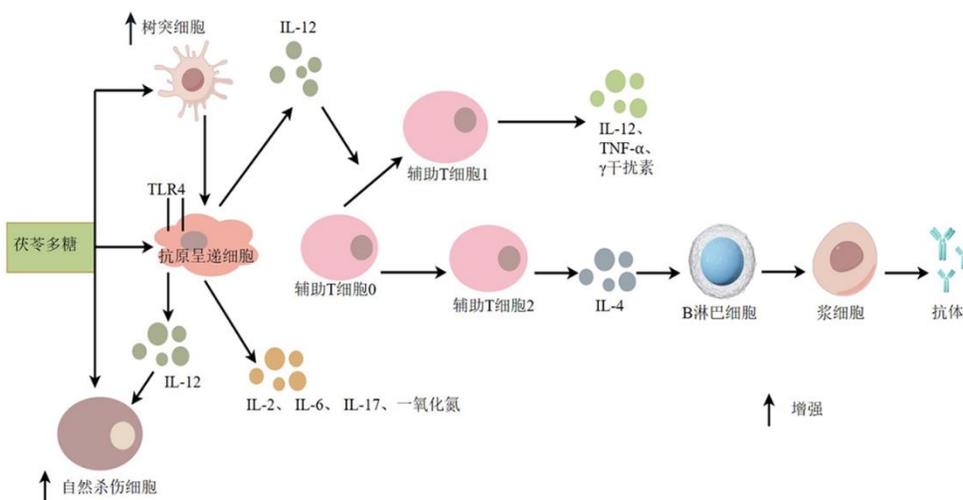


图 5 茯苓多糖免疫调节活性机制

Fig. 5 Mechanism of immunoregulatory activity of *Wolfiporia hoelen* polysaccharides

在特异性免疫方面, 茯苓多糖对 T 淋巴细胞具有促进增殖的作用, 通过调节 T 淋巴细胞分泌细胞因子而刺激 NK 细胞、辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, Tc) 发挥更强的细胞免疫作用^[59], 同时还能促使 B 淋巴细胞合成免疫球蛋白, 以增强机体体液免疫^[15]。

2.3 抗炎

炎症反应是机体在受到各种损伤因子刺激后, 所产生的一种以免疫应答为主的病理机制, 是一个由损伤-抵抗-修复的动态过程。有效的抗炎反应能帮助增强身体的免疫功能, 从而更好地预防疾病。茯苓多糖对皮下肉芽肿及耳肿^[60]、肾炎^[61]、结肠炎^[62-64]、胰腺炎^[65]、非细菌性前列腺炎等^[66]均有很好的治疗效果。侯安继等^[60]以二甲苯所致小鼠急性炎症和无菌棉球所致大鼠慢性炎症为实验组模型, 发现小剂量的茯苓多糖可以明显抑制二甲苯所致小鼠耳肿, 但在大剂量下会增强小鼠耳肿; 茯苓多糖对棉球所致大鼠皮下肉芽肿的生成有一定抑制作用, 该实验

证明茯苓多糖可以抑制急、慢性炎症反应。Liu 等^[66]建立前列腺炎大鼠模型, 实验结果表明茯苓多糖可抑制炎症因子 (TNF- α 、IL-2 和 IL-8) 和雄激素 (二氢睾酮和睾酮) 的分泌, 同时可调控肠道菌群以改善前列腺发炎所致的组织损伤。

2.4 保肝

肝脏是人体解毒和代谢的重要器官, 易受到外源性物质损伤, 不良的饮食习惯、酗酒行为、药物、环境中的有毒化学物质等均可能造成肝细胞的损害和坏死, 最后发展为脂肪肝、肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌^[67]。现代药理学研究表明, 茯苓多糖和三萜类化合物具有保护肝脏的作用^[68]。Wu 等^[69]发现茯苓多糖可明显抑制扑热息痛诱导的肝损伤, 经茯苓多糖治疗后, 扑热息痛给药后的小鼠体内升高的血清型肝酶、乳酸脱氢酶、炎症因子 TNF- α 和 IL-6 等均明显下降, 肝脏组织中的炎症浸润和细胞死亡也明显减少。程玥等^[70]以四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤为实验组模型, 发现茯苓提取物呈现出良

好的预防肝损伤作用,可减轻活性氧的过氧化反应。提示茯苓多糖保肝作用可能是通过增强小鼠抗氧化能力,降低炎症介质的释放而实现的。

2.5 抗抑郁

在传统疏肝解郁中草方剂半夏厚朴汤^[71]、逍遥散^[68]中,茯苓是其不可或缺的1味中药,最新研究表明,逍遥散能改善慢性不可预测轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)所致的抑郁行为、脑代谢和盲肠菌群及氨基酸代谢紊乱^[72-73]。茯苓多糖作为逍遥散中的主要有效成分,能与戊巴比妥钠协同对中枢神经系统的抑制和镇静安神作用^[74]。茯苓多糖抗抑郁的主要作用机制是使脑区炎症因子水平下降,调节神经递质代谢的同时增强机体免疫功能。周鸿铭等^[75]以双侧卵巢摘除与CUMS实验两步法建立抑郁症动物模型,发现硫酸茯苓多糖给药21d后的大鼠,海马神经元的损伤明显减轻, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, AMPA)离子型谷氨酸受体1(ionotropic glutamate receptor 1, GluR1)和磷酸化-GluR1表达水平均升高。证明硫酸茯苓多具有抗抑郁作用,其机制可能是通过抗炎、调节AMPA受体GluR1表达而实现的。张武霞等^[76]采用小鼠强迫游泳、悬尾和慢性应激反应模型评价石菖蒲多糖、白芍多糖及茯苓多糖的抗抑郁活性,实验结果表明3种中药多糖均能显著减少小鼠强迫游泳和悬尾试验中的不动时间;在慢性应激反应中,可以有效抑制抑郁小鼠脑组织中5-羟色胺含量的减少。

2.6 抗菌

茯苓多糖还具有抗菌活性。刘丽等^[77]利用牛津杯法研究茯苓多糖的抑菌活性,发现茯苓多糖对枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌均表现出明显的抑菌活性。别蒙等^[25]通过研究不同取代(0.350~0.728)的羧甲基茯苓多糖的理化性质、结构表征及体外抑菌活性,发现羧甲基茯苓多糖取代度越高其抑菌效果越好,且对革兰阳性菌的抑菌效果明显优于阴性。其原因可能是阳性菌的细胞膜比阴性菌的细胞膜更为敏感,羧甲基茯苓多糖的取代度越高,相应的水溶性和电位绝对值也越高,因而能轻易破坏细菌的细胞膜,达到抑菌的效果。

2.7 预防代谢疾病功能

代谢综合征是对人类健康的另一大威胁,如糖尿病、高血压、脂代谢紊乱及痛风都归为其中。黄

聪亮等^[78]采用2型糖尿病小鼠模型,探究茯苓多糖对糖尿病的治疗效果。研究结果表明茯苓多糖有显著的降糖作用,能使血糖、血清胰岛素、胰高血糖素、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇水平明显下降,对糖尿病引起的脂质代谢紊乱有一定的改善作用。韦伟等^[79]探究茯苓多糖对高脂饲料喂养的营养性肥胖幼鼠的降脂及肠道菌群调节作用,发现茯苓多糖可使营养性肥胖大鼠的肠道菌群多样性增加,肠道菌群的结构得到改善,血脂和脂肪堆积显著降低,进而起到一定的减肥作用。

2.8 在其他方面的应用

近年来,茯苓多糖因其不良反应小、不易产生耐受性,已成为新型佐剂开发方面的一大研究热点。茯苓多糖已被用作炭疽、狂犬病、甲型流感病毒H1N1的新型疫苗佐剂^[11],与传统的疫苗佐剂相比茯苓多糖能产生更强且更持久的体液免疫和细胞免疫反应^[33]。巫亚俊等^[80]发现PCP-I不仅能增强受免动物的体液免疫能力,还能促进受免小鼠脾T细胞和B细胞增殖,使CD3⁺/CD19⁺的值增高,CD8⁺/CD4⁺的值升高,表明PCP-I有利于T细胞和Th2细胞的分化;同时PCP-I还能提高免疫小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能。谢国秀等^[81]发现茯苓多糖与A/PR/8流感灭活疫苗共同免疫小鼠,可显著提高小鼠血清免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、IgG1、IgG2a等抗体水平,增强小鼠抵抗致死量流感病毒攻击的能力。

天然多糖具有较好的生物相容性、降解性及低毒性^[82],是封装和递送活性物质的天然材料。目前,已有研究证明天然多糖在纳米递送系统中不仅可以发挥多糖功能调节的作用^[83],还可作为较好的纳米载体,发挥免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗菌及降血糖等药理活性,使纳米递送系统的生物利用度、有效性及靶向性增强。邢杰^[84]利用共价键连接的方式将香菇多糖接枝到碳纳米管上,以增强其碳管的水溶性,表现出更强的体液免疫和细胞免疫。何丽霞等^[85]采用反溶剂沉淀法制备广叶绣球菌多糖-白藜芦醇纳米粒子以探究其体外抑制 α -葡萄糖苷酶活性,结果表明广叶绣球菌多糖-白藜芦醇纳米粒子具有较高的包封率、良好的光热稳定性及一定的缓释能力,并在一定程度可抑制 α -葡萄糖苷酶活性。茯苓多糖的结构为带有少量(1,6)支链的 β -(1,3)-D-葡聚糖,经结构改性后的茯苓多糖溶解度增

强的同时具有了更好的生物活性,如抗肿瘤活性,若将茯苓多糖制备成纳米微粒作为抗癌药物载体,不仅可以递送溶解度低的抗肿瘤药物,还可与药物发生协同作用。以茯苓多糖为载体对于抗肿瘤药物的递送系统的研究和实际应用均具有重要意义。

3 茯苓多糖的构效关系

3.1 相对分子质量与其活性的关系

总体而言,茯苓多糖的生物活性与其相对分子质量密切相关。研究表明,相对分子质量的降低往往能显著增强其水溶性和生物活性。冯燕茹等^[28]利用 H_2O_2 产生的自由基进行氧化降解,得到相对分子质量更低但抗氧化活性更强的羧甲基茯苓多糖,表明降低茯苓多糖的相对分子质量可有效增强茯苓多糖的生物活性。Tang 等^[86]采用 H_2O_2 降解茯苓碱溶性多糖,得到相对分子质量更低但抗氧化活性更强的茯苓碱溶性多糖,并通过分子参数和活性实验所得的数据中发现,具有适中相对分子质量($\leq 3 \times 10^5$)的多糖衍生物能够显著提高原始多糖的抗胃腺癌及抗氧化活性。

3.2 结构修饰对茯苓多糖活性的影响

3.2.1 化学修饰引入不同官能团对其活性的影响 化学修饰通常通过羧甲基化、硫酸酯化、磷酸化、氧化、硒化等方法在糖残基上引入羟基、羧基、醇羟基等基团以获得水溶性更好的多糖衍生物^[22],其中以羧甲基化和硫酸酯化最为常见。周际松等^[87]研究发现茯苓多糖羧甲基化的过程中所产生的水解产物的抗氧化活性基团被充分暴露,与 DPPH 自由基、羟自由基和超氧阴离子自由基更容易地结合,修饰前的茯苓多糖与修饰后的茯苓多糖相比,其 DPPH、羟自由基、和超氧阴离子自由基的最大清除率分别提高了 33.91%、52.86%和 72.62%。李云桥等^[88]利用裸鼠胃腺癌模型进行实验,发现硫酸酯化茯苓多糖对胃腺癌的生长有明显的抑制作用。

3.2.2 生物修饰改变多糖的相对分子质量对其活性的影响 生物修饰通常利用酶解法,使多糖分子量、链长、分支度、构象等参数发生变化,从而赋予多糖更强或新的物理性质和生物活性。在酶解过程中,可以通过控制反应时间、温度和底物浓度等参数,来精确地控制多糖的水解程度。李世杰等^[89]利用 β -葡聚糖酶对茯苓多糖进行酶解,以获得水溶性茯苓多糖并对其抑菌效果进行评价。实验结果表明,在最佳酶解条件下其水溶性多糖的质量分数可达 9.2%;对革兰阳性菌的金黄色葡萄球菌和革兰阴

性菌的大肠杆菌显示出明显的抑菌活性,且对革兰阳性菌的抑菌活性优于革兰阴性菌。生物酶解法有着条件温和、降解率高且对环境友好等优点,但酶的价格较高,且容易失活。在实验过程中对温度的要求严格,因酶的最佳温度在很小的范围内,温度条件的改变可能导致酶的失活,且多糖的高级结构可能因酶的作用而改变。

3.2.3 物理修饰改变多糖的相对分子质量对其活性的影响 物理修饰通常是利用超微粉碎、辐照、超声波、蒸汽爆破等方法来修饰多糖的结构,其中超声波法被广泛用于对多糖这类生物大分子(如 DNA、葡聚糖等)的结构修饰。超声波分为低频(1 MHz)、高强度($3 W/cm^2$),其主要是通过增加质点震动产生能量以切断生物大分子中的某些化学键,从而使多糖的相对分子质量降低,水溶性增加,故而提高生物活性。Chen 等^[90]对水溶性较差的茯苓碱溶性多糖 PCS0 进行超声处理,发现其溶解度随处理时间的延长而增强,链构象逐渐展开,相对分子质量减小,糖醛酸的含量增加,抗肿瘤活性也随之增强。表明超声处理可通过提高茯苓多糖水溶性及改变其相对分子质量大小从而提高其生物活性。龚志华^[44]对茯苓多糖葡聚糖主链进行辐照,发现其主链的共价键和非共价键被打断,形成了含有羧基、相对分子质量较小的酸性多糖,其降血糖功能和综合抗氧化能力增强。多糖的相对分子质量在 $1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^4$ 能保证其生物活性的最大化^[91],若相对分子质量过大,则不利于多糖通过跨膜方式进入机体进而影响其生物活性的发挥;若相对分子质量过小,则使具有强活性的高级结构(如三螺旋)无法形成^[92]。

3.3 糖链构象与其活性关系

多糖的生物活性与其在水溶液中的构象也有密切联系。链构象不同的茯苓多糖生物活性强弱不同,如杨焕治等^[93]对不同构型羧甲基茯苓多糖的抗氧化活性进行研究,发现类球构型的羧甲基茯苓多糖抗氧化能力最强,无规则卷曲构型的羧甲基茯苓多糖抗氧化能力最弱。李云桥等^[94]测定多种茯苓多糖衍生物的抗胃癌活性,发现未经化学修饰的 β -葡萄糖无体外抗胃癌活性,而其衍生物均具有较好的水溶性,且在水溶液中具相对伸展的柔顺链构象和显著的抗胃癌活性。

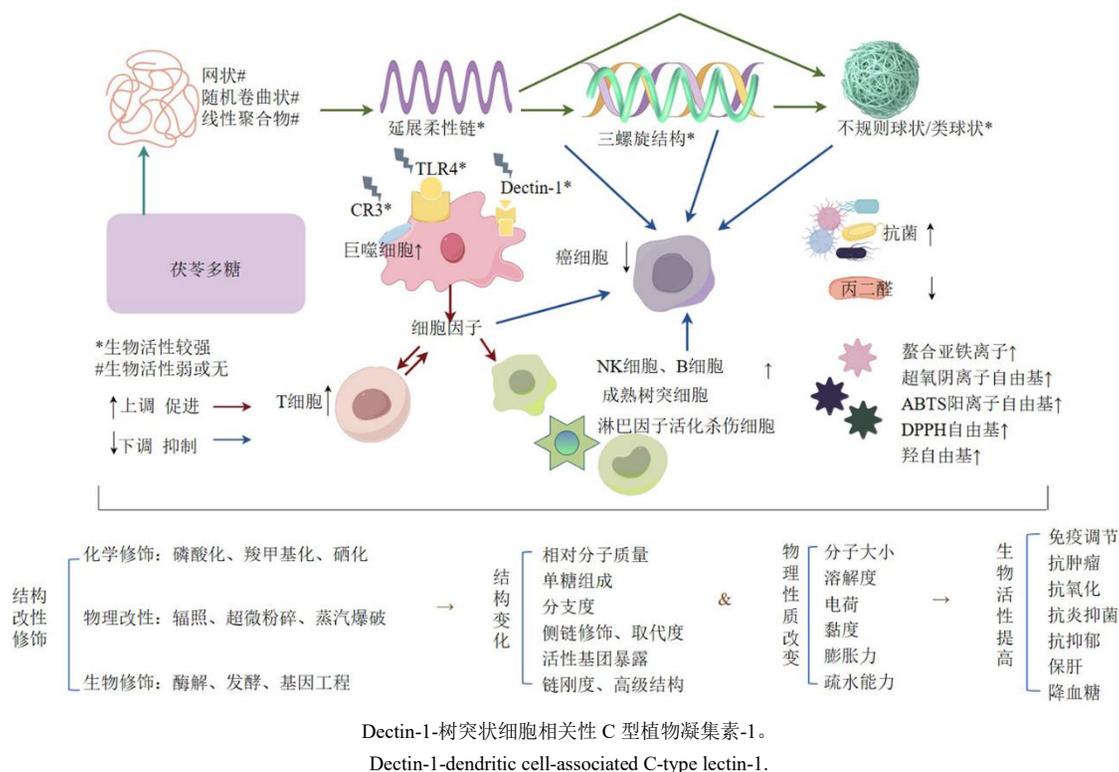
3.4 糖苷键及单糖种类对活性的影响

糖苷键是茯苓多糖中的重要结构单元,对活性

具有重要影响，茯苓多糖中的糖苷键有 α 和 β 构型。已有研究表明， β 构型的多糖表现出的生物活性比 α 构型更强^[95]。构成茯苓多糖重复单元的糖苷键连接类型主要包括 (1,6)、(1,3) 及 (1,2)，其中 (1,3)- β -D-葡聚糖被认为是构成茯苓多糖结构中的核心单元，也是表现其生物活性的关键结构^[96]。对来源于真菌多糖中主要的活性多糖 β -(1,3)-葡聚糖来说，从不同真菌中提取的此类多糖均具有抗肿瘤活性。如香菇多糖^[97]、灵芝多糖^[98]及木耳多糖^[99]葡萄糖主链上都有 β -(1,3)-D 糖苷键的存在且均表现出显著的抗肿瘤活性。王帅等^[100]实验证明葡萄糖醛酸、半乳糖及葡萄糖对多糖体外抗氧化活性能力的影响最大。也有研究表明酸性多糖中的糖醛酸含

量越高其抗氧化活性越强^[101]。

鉴于茯苓多糖的生物活性与其结构特征的密切关系，采用可反映多糖化学组成和生物活性的评价方法对茯苓多糖进行定性定量分析尤为重要，目前糖谱分析法已在该领域受到重点关注（图6）。吴定涛等^[102]利用糖谱法分析不同产地长裙竹荪多糖，实验结果表明不同产地长裙竹荪多糖具有很高的相似性，该实验有利于长裙竹荪多糖化学结构特征的特征和其质量的管控。胡美变等^[103]通过糖谱法分析了半夏及其炮制品多糖的糖苷键结构特征，并明确了其结构与抗氧化活性之间的关系。这些研究均为茯苓多糖结构分析及构效关系解析提供了参考。



Dectin-1-树突状细胞相关性 C 型植物凝集素-1。
Dectin-1-dendritic cell-associated C-type lectin-1.

图 6 茯苓多糖构效关系示意图

Fig. 6 Structure-activity relationship diagram of *Wolfiporia hoelen* polysaccharides

4 结语与展望

茯苓多糖作为一种具有重要生物活性的天然大分子，在近年研究中展现出广阔的应用前景^[104-105]。通过对茯苓多糖的结构、制备方法、改性手段及构效关系综合分析可以发现茯苓多糖的来源、制备方法及其结构修饰都会显著影响其生物活性。不同的制备方法能够获取具有不同特性的茯苓多糖，而通过化学、生物和物理等修饰手段，可以进一步调整茯苓多糖的理化性质，增强其水溶性和生物活性，进

而拓展其在医药、食品和保健品等领域的应用潜能。在构效关系方面，茯苓多糖的相对分子量、糖链构象及官能团的引入等因素均与其生物活性密切相关，这为有针对性地设计和开发具有特定功能的茯苓多糖衍生产品提供了理论依据。然而，仍有一些问题值得继续深入探讨，如对于茯苓多糖的作用机制还需要进一步深入研究，以更加清晰揭示其在体内的代谢途径和作用靶点。此外，在茯苓多糖的结构改性和应用开发方面，还需要更加高效、

绿色和可控的方法和技术。

随着科学技术的不断发展,预计会有更先进的分析手段和研究方法用于茯苓多糖的研究。期待能够更透彻地揭示其作用机制,开发出更高效、绿色和精准的改性技术。同时,加强临床研究,推动茯苓多糖从实验室走向临床应用,使其真正造福人类健康。跨学科的合作也将成为必然趋势,促进茯苓多糖研究与其他领域的融合,拓展其应用的广度和深度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘晓菲. 羧甲基茯苓多糖的纯化及生物活性研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 251-252.
- [3] Sun Y C. Biological activities and potential health benefits of polysaccharides from *Poria cocos* and their derivatives [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 68: 131-134.
- [4] 汪琦, 付杰, 冯汉鸽, 等. 茯苓种质资源现状 [J]. 湖北中医杂志, 2020, 42(7): 52-55.
- [5] Wang D D, Huang C G, Zhao Y, *et al.* Comparative studies on polysaccharides, triterpenoids, and essential oil from fermented mycelia and cultivated *Sclerotium* of a medicinal and edible mushroom, *Poria cocos* [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1269.
- [6] 周鹏, 谢明勇, 傅博强. 多糖的结构研究 [J]. 南昌大学学报: 理科版, 2001, 25(2): 197-204.
- [7] 张俐娜, 丁琼, 张平义, 等. 茯苓菌核多糖的分离和结构分析 [J]. 高等学校化学学报, 1997(6): 990-993.
- [8] Wang Y F, Zhang M, Ruan D, *et al.* Chemical components and molecular mass of six polysaccharides isolated from the sclerotium of *Poria cocos* [J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339(2): 327-334.
- [9] 吴建元, 肖玉玲, 孙曼春, 等. 柱前衍生化高效液相色谱法分析茯苓多糖的单糖组成 [J]. 医药导报, 2009, 28(9): 1213-1214.
- [10] Wang Y F, Zhang L N, Li Y Q, *et al.* Correlation of structure to antitumor activities of five derivatives of a beta-glucan from *Poria cocos* sclerotium [J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339(15): 2567-2574.
- [11] Wu Y J, Li S, Li H X, *et al.* Effect of a polysaccharide from *Poria cocos* on humoral response in mice immunized by H1N1 influenza and HBsAg vaccines [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 248-257.
- [12] Lu M K, Cheng J J, Lin C Y, *et al.* Purification, structural elucidation, and anti-inflammatory effect of a water-soluble 1,6-branched 1,3- α -D-galactan from cultured mycelia of *Poria cocos* [J]. *Food Chem*, 2010, 118(2): 349-356.
- [13] Jin Y, Zhang L N, Chen L, *et al.* Effect of culture media on the chemical and physical characteristics of polysaccharides isolated from *Poria cocos* mycelia [J]. *Carbohydr Res*, 2003, 338(14): 1507-1515.
- [14] 胡康, 罗清, 朱晓峰, 等. 茯苓多糖对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(21): 5316-5319.
- [15] 蒋逸凡, 金梦圆, 周选围. 茯苓多糖及其免疫调节功能研究进展 [J]. 食用菌学报, 2021, 28(2): 130-139.
- [16] 浦雪梅, 李雪, 何旭东, 等. 药食同源大品种茯苓中多糖与三萜研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(7): 2561-2573.
- [17] 雷曦, 邸晶蕊, 付志飞, 等. 酸性多糖的结构鉴定及生物活性研究发展趋势 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(6): 796-801.
- [18] 陈林, 廖彦, 黄威, 等. 茯苓胞外多糖、胞内多糖与菌核多糖的抗氧化活性比较研究 [J]. 北方园艺, 2018(2): 172-177.
- [19] Chihara G, Hamuro J, Maeda Y, *et al.* Antitumor polysaccharides, lentinan and pachymaran [J]. *Saishin Igaku*, 1970, 25(5): 1043-1048.
- [20] Chen Y Y, Chang H M. Antiproliferative and differentiating effects of polysaccharide fraction from *Fuling* (*Poria cocos*) on human leukemic U937 and HL-60 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 759-769.
- [21] Liu F, Liu Y, Feng X, *et al.* Structure characterization and *in vitro* immunomodulatory activities of carboxymethyl pachymaran [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 178: 94-103.
- [22] 胡国元, 李伟伟, 袁军, 等. 茯苓多糖的修饰技术及其构效关系研究进展 [J]. 林产化学与工业, 2013, 33(5): 121-126.
- [23] 韩伟, 陈炼茹, 郑丹婷, 等. 灵芝水溶性和碱溶性多糖的抗氧化性能比较研究 [J]. 徐州工程学院学报: 自然科学版, 2022, 37(3): 33-40.
- [24] 张珏. 灵芝多糖的硫酸化修饰及其衍生物抗肿瘤活性的初步研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2005.
- [25] 别蒙, 谢笔钧, 孙智达. 不同取代度水溶性羧甲基茯苓多糖的制备、结构表征及体外抑菌活性 [J]. 食品科学, 2020, 41(12): 67-76.
- [26] Lin Y L, Zhang L N, Chen L, *et al.* Molecular mass and antitumor activities of sulfated derivatives of alpha-glucan from *Poria cocos* mycelia [J]. *Int J Biol Macromol*, 2004, 34(5): 289-294.
- [27] Xu Y F, Song S, Wei Y X, *et al.* Sulfated modification of the polysaccharide from *Sphallerocarpus gracilis* and its antioxidant activities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 87:

- 180-190.
- [28] 冯燕茹, 刘玮, 杨继国. 不同分子量羧甲基茯苓多糖的制备及其抗氧化活性的研究 [J]. 中国食品添加剂, 2019, 30(3): 67-74.
- [29] Liu Y T, You Y X, Li Y W, *et al.* Characterization of carboxymethylated polysaccharides from *Catathelasma ventricosum* and their antioxidant and antibacterial activities [J]. *J Funct Foods*, 2017, 38: 355-362.
- [30] Zhu Z Y, Liu Y, Si C L, *et al.* Sulfated modification of the polysaccharide from *Cordyceps gunnii* mycelia and its biological activities [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 92(1): 872-876.
- [31] Sun X, Zhong Y, Luo H T, *et al.* Selenium-containing polysaccharide-protein complex in Se-enriched *Ulva fasciata* induces mitochondria-mediated apoptosis in A549 human lung cancer cells [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(7): 215.
- [32] Surhio M M, Wang Y F, Xu P, *et al.* Antihyperlipidemic and hepatoprotective properties of selenium modified polysaccharide from *Lachnum* sp [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 99: 88-95.
- [33] 李晓丽, 苏建青, 李莹, 等. 硒化刺五加多糖对D-半乳糖诱导小鼠氧化损伤的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(16): 368-375.
- [34] 莫清. 茯苓多糖的化学修饰和生理性质的研究 [D]. 杭州: 浙江理工大学, 2013.
- [35] Deng C, Fu H T, Xu J J, *et al.* Physicochemical and biological properties of phosphorylated polysaccharides from *Dictyophora indusiata* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 894-899.
- [36] Xiao H, Fu X, Cao C L, *et al.* Sulfated modification, characterization, antioxidant and hypoglycemic activities of polysaccharides from *Sargassum pallidum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 407-414.
- [37] Liu Y T, Tang Q Q, Duan X Y, *et al.* Antioxidant and anticoagulant activities of mycelia polysaccharides from *Catathelasma ventricosum* after sulfated modification [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 112: 53-60.
- [38] Hou R R, Chen J, Yue C J, *et al.* Modification of lily polysaccharide by selenylation and the immune-enhancing activity [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 142: 73-81.
- [39] Liu Y H, Liu Y G, Jiang H Q, *et al.* Preparation, antiangiogenic and antitumor activities of the chemically sulfated glucan from *Phellinus ribis* [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 106: 42-48.
- [40] 刘丽阳, 胡彦波, 王西, 等. 酶在植物多糖研究中的应用进展 [J]. 食品研究与开发, 2024, 45(8): 217-224.
- [41] 王在贵, 黄世霞, 张永跃, 等. 酶法降解茯苓多糖技术初步研究 [J]. 中国饲料, 2008(8): 41-43.
- [42] 郭雨桐, 肖文军. β -葡聚糖酶降解茯苓多糖的效应 [J]. 北方园艺, 2011(24): 18-22.
- [43] 梅光明, 李孚杰, 沈思, 等. 茯苓中碱溶性多糖的提取及其超微粉碎改性研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(10): 278-283.
- [44] 龚志华. 茯苓辐照降解及其产物生物活性研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2010.
- [45] 韩铨. 茶树花多糖的提取、纯化、结构鉴定及生物活性的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [46] Li X L, He Y L, Zeng P J, *et al.* Molecular basis for *Poria cocos* mushroom polysaccharide used as an antitumor drug in China [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(1): 4-20.
- [47] Chen X Y, Zhang L N, Cheung P C K. Immunopotential and anti-tumor activity of carboxymethylated-sulfated beta-(1- \rightarrow 3)-d-glucan from *Poria cocos* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10(4): 398-405.
- [48] 高贵珍, 吴超, 翟科峰, 等. 硫酸化茯苓多糖对人乳腺癌细胞株 MCF-7 凋亡的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(5): 2170-2174.
- [49] Zhang M, Chiu L C, Cheung P C, *et al.* Growth-inhibitory effects of a beta-glucan from the mycelium of *Poria cocos* on human breast carcinoma MCF-7 cells: Cell-cycle arrest and apoptosis induction [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(3): 637-643.
- [50] Lin T Y, Lu M K, Chang C C. Structural identification of a fucose-containing 1,3- β -mannoglucan from *Poria cocos* and its anti-lung cancer CL1-5 cells migration via inhibition of TGF β R-mediated signaling [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 157: 311-318.
- [51] Li X, Ma L, Zhang L. Molecular basis for *Poria cocos* mushroom polysaccharide used as an antitumor drug in China [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 163: 263-296.
- [52] 王成志, 刘一帆, 张晓青, 等. 天然产物调控肿瘤相关巨噬细胞在抗肿瘤免疫中的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(22): 4378-4385.
- [53] 李世杰, 李勇, 曾海英. 黑曲发酵茯苓多糖免疫调节作用研究 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(1): 37-41.
- [54] Liu X F, Wang X Q, Xu X F, *et al.* Purification, antitumor and anti-inflammation activities of an alkali-soluble and carboxymethyl polysaccharide CMP33 from *Poria cocos* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 127: 39-47.
- [55] Kanayama H, Adachi N, Togami M. A new antitumor polysaccharide from the mycelia of *Poria cocos* wolf [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(3): 1115-1118.
- [56] Lee K Y, Jeon Y J. Polysaccharide isolated from *Poria cocos* sclerotium induces NF-kappaB/Rel activation and iNOS expression in murine macrophages [J]. *Int*

- Immunopharmacol*, 2003, 3(10/11): 1353-1362.
- [57] 王爱云, 陈群, 李成付, 等. 茯苓多糖修饰物抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 268-271.
- [58] 刘坤, 殷瑛, 张军, 等. 茯苓多糖 PCP-I 增强抗原特异性体液免疫反应的机制研究 [J]. 生物技术通讯, 2017, 28(3): 249-255.
- [59] 刘星汶, 徐晓飞, 刘玮, 等. 茯苓多糖的提取、结构、活性和作用机理研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2021, 42(8): 172-178.
- [60] 侯安继, 彭施萍, 项荣. 茯苓多糖抗炎作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(3): 15-16.
- [61] Hattori T, Hayashi K, Nagao T, *et al.* Studies on antinephritic effects of plant components (3): Effect of pachyman, a main component of *Poria cocos* Wolf on original-type anti-GBM nephritis in rats and its mechanisms [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1992, 59(1): 89-96.
- [62] 梁桐尔, 刘杨洋, 王烜. 基于 IL-33/ST2 信号通路的茯苓多糖调控溃疡性结肠炎大鼠肥大细胞活化的机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11): 1324-1329.
- [63] Liu X F, Yu X T, Xu X F, *et al.* The protective effects of *Poria cocos*-derived polysaccharide CMP33 against IBD in mice and its molecular mechanism [J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5936-5949.
- [64] 张金卫. 羧甲基茯苓多糖预防 TNF- α 损伤人结肠上皮 Caco-2 细胞作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [65] 石振国, 苏锦, 任永乐, 等. 茯苓多糖对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能损伤和炎性反应的作用 [J]. 海南医学, 2017, 28(3): 356-359.
- [66] Liu J S, Liu L, Zhang G W, *et al.* *Poria cocos* polysaccharides attenuate chronic nonbacterial prostatitis by targeting the gut microbiota: Comparative study of *Poria cocos* polysaccharides and finasteride in treating chronic prostatitis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 189: 346-355.
- [67] 吕东霞, 张帆, 秦佳琪, 等. 中草药相关肝损伤诊断的现状与进展 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1761-1769
- [68] 刘淼, 吴玉冰. 药食同源植物茯苓的研究现状与展望 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(12): 1476-1480.
- [69] Wu K, Fan J L, Huang X Y, *et al.* Hepatoprotective effects exerted by *Poria cocos* polysaccharides against acetaminophen-induced liver injury in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 114: 137-142.
- [70] 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 不同茯苓提取物对急性肝损伤小鼠的保护作用 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(4): 73-77.
- [71] Yi L T, Zhang L, Ding A W, *et al.* Orthogonal array design for antidepressant compatibility of polysaccharides from Banxia-Houpu Decoction, a traditional Chinese herb prescription in the mouse models of depression [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(10): 1417-1423.
- [72] Liu X J, Zheng X Y, Du G H, *et al.* Brain metabonomics study of the antidepressant-like effect of Xiaoyaosan on the CUMS-depression rats by ^1H NMR analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 141-154.
- [73] Lv M, Wang Y Z, Qu P, *et al.* A combination of cecum microbiome and metabolome in CUMS depressed rats reveals the antidepressant mechanism of traditional Chinese medicines: A case study of Xiaoyaosan [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114167.
- [74] 赵天国. 茯苓多糖对小鼠镇静、催眠作用的研究 [J]. 畜牧与饲料科学, 2017, 38(4): 73-74.
- [75] 周鸿铭, 李铁臣. 硫酸茯苓多糖抗抑郁作用机制的探讨 [J]. 皖南医学院学报, 2020, 39(3): 209-213.
- [76] 张武霞, 陈露, 段金友. 三种中药多糖的抗抑郁活性及其机制研究 [J]. 山西农业大学学报: 自然科学版, 2017, 37(12): 905-912.
- [77] Liu L, Chun X U, Ke L I, *et al.* Optimal ultrasonic extraction of pachyman from *Jiuzihe Poria cocos* [J]. *Agri Sci Tech*, 2016, 17(12): 2746-2750.
- [78] 黄聪亮, 郑佳俐, 李凤林, 等. 茯苓多糖对 II 型糖尿病小鼠降糖作用研究 [J]. 食品研究与开发, 2016, 37(4): 21-25.
- [79] 韦伟, 轩妍, 黄晓燕. 茯苓多糖对营养性肥胖幼鼠的降脂和肠道菌群调节作用 [J]. 现代食品科技, 2023, 39(10): 35-43.
- [80] 巫亚俊, 李帅, 李海霞, 等. 茯苓多糖 PCP-I 对乙肝疫苗抗原的佐剂活性 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 307-313.
- [81] 谢国秀, 王芙艳, 杨忠东, 等. 茯苓多糖对流感灭活疫苗的免疫增强作用 [J]. 生命科学研究, 2009, 13(3): 246-250.
- [82] 朱姗姗. 牛蒡多糖-五环三萜纳米颗粒制备、结构表征及抗炎活性研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2022.
- [83] 方星辰, 牛俊博, 汲晨锋. 基于天然多糖构建纳米药物递送系统的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(17): 1406-1412.
- [84] 邢杰. 香菇多糖碳纳米管的制备及其增强免疫效果的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2017.
- [85] 何丽霞, 毕书瑜, 程艳芬, 等. 广叶绣球菌多糖-铁螯合物制备、表征及生物活性 [J]. 食用菌学报, 2022, 29(3): 58-66.
- [86] Tang J, Nie J, Li D P, *et al.* Characterization and antioxidant activities of degraded polysaccharides from *Poria cocos sclerotium* [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 105: 121-126.

- [87] 周际松, 汪芷玥, 汤凯, 等. 羧甲基化茯苓多糖的抗氧化性分析 [J]. 中国食品添加剂, 2020, 31(7): 120-125.
- [88] 李云桥, 侯晓华, 王艺峰, 等. 硫酸酯化茯苓多糖对裸鼠胃腺癌的抑制研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(15): 1-4.
- [89] 李世杰, 李勇, 曾海英. 茯苓多糖的酶解工艺及抑菌性研究 [J]. 中国酿造, 2018, 37(5): 177-180.
- [90] Chen J L, Chen L, Lin S L, *et al.* Preparation and structural characterization of a partially depolymerized beta-glucan obtained from *Poria cocos* sclerotium by ultrasonic treatment [J]. *Food Hydrocoll*, 2015, 46: 1-9.
- [91] Xiao J B, Jiang H X. A review on the structure-function relationship aspect of polysaccharides from tea materials [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2015, 55(7): 930-938.
- [92] Chen H X, Wang Z S, Qu Z S, *et al.* Physicochemical characterization and antioxidant activity of a polysaccharide isolated from oolong tea [J]. *Eur Food Res Technol*, 2009, 229(4): 629-635.
- [93] 杨焕治, 刘欣, 杨岚, 等. 不同构型羧甲基茯苓多糖 (CMP) 抗氧化活性研究 [J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2018, 41(5): 29-33.
- [94] 李云桥, 侯晓华, 王艺峰, 等. 化学修饰的茯苓 β -D-葡聚糖结构与抗胃腺癌活性的关系 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(15): 1277-1283.
- [95] 刘祎帆, 郭烁璇, 林映好, 等. 石斛多糖的构效关系研究进展 [J]. 现代食品科技, 2021, 37(1): 308-338.
- [96] Wang Q, Chen S, Han L, *et al.* Antioxidant activity of carboxymethyl (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan (from the sclerotium of *Poria cocos*) sulfate (*in vitro*) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 69: 229-235.
- [97] Zhang Y Y, Li S, Wang X H, *et al.* Advances in lentinan: Isolation, structure, chain conformation and bioactivities [J]. *Food Hydrocoll*, 2011, 25(2): 196-206.
- [98] Wang G, Zhang J, Mizuno T, *et al.* Antitumor active polysaccharides from the Chinese mushroom Songshan Lingzhi, the fruiting body of *Ganoderma tsugae* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1993, 57(6): 894-900.
- [99] Basso A M M, de Castro R J A, de Castro T B, *et al.* Immunomodulatory activity of β -glucan-containing exopolysaccharides from *Auricularia auricular* in phagocytes and mice infected with *Cryptococcus neoformans* [J]. *Med Mycol*, 2020, 58(2): 227-239.
- [100] 王帅, 赵冬雪, 韩成凤, 等. 6种活性多糖的结构、性质及其抗氧化活性的比较研究 [J]. 食品研究与开发, 2021, 42(16): 7-15.
- [101] Chen H X, Zhang M, Xie B J. Quantification of uronic acids in tea polysaccharide conjugates and their antioxidant properties [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(11): 3333-3336.
- [102] 吴定涛, 巨瑶君, 陆静峰, 等. 糖谱法比较不同产地竹荪多糖结构特征 [J]. 食品科学, 2014, 35(13): 98-102.
- [103] 胡美变, 高奎旭, 王瑶, 等. 基于糖谱法的半夏及其炮制品多糖结构特征分析及水/酶解前后抗氧化活性评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(11): 192-201.
- [104] 谢燕螺, 黄群, 万德光, 等. 基于药材四性茯苓培养方式沿革的探讨与展望 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5354-5362.
- [105] 宋祯彦, 黄亚琦, 王也彤, 等. 茯苓多糖在秀丽隐杆线虫中的抗氧化和抗衰老作用及其作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1133-1144.

[责任编辑 赵慧亮]