

枸杞多糖结构特征、生物活性及其降解研究进展

刘思^{1,2}, 宋娟², 洋雯茜², 郑颖², 陈晓娟², 马百平^{1,2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 军事科学院军事医学研究院, 北京 100850

摘要: 枸杞多糖 (*Lycium barbarum* polysaccharides, LBPs) 是枸杞子的重要活性成分之一, 具有免疫调节、神经保护、抗肿瘤、抗辐射等生物活性, 在药物和功能食品研发等领域具有良好应用前景。而多糖结构复杂, 构效关系尚未明晰, 通过研究低相对分子质量化、均一化的多糖降解产物的生物活性, 可以有效挖掘多糖活性结构域。基于此, 通过总结 LBPs 提取分离方法、结构特征及其生物活性, 并综述了多糖降解方法及 LBPs 降解的研究进展, 为 LBPs 的构效关系研究及其进一步开发提供理论依据。

关键词: 枸杞多糖; 提取分离; 多糖降解; 寡糖; 免疫调节; 神经保护; 抗肿瘤; 抗辐射

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)04-1440-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.031

Research progress on structural characteristics, biological activities and degradation of *Lycium barbarum* polysaccharides

LIU Si^{1,2}, SONG Juan², YANG Wenxi², ZHENG Ying², CHEN Xiaojuan², MA Baiping^{1,2}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China

Abstract: *Lycium barbarum* polysaccharides (LBPs), as one of the significant bioactive constituents of Gouqizi (*Lycium barbarum*), possess multiple biological activities such as immunomodulation, neuroprotection, antitumor, and radioprotective effects. It was reported to have promising application prospects in the domains of drug research and development as well as functional food exploitation. The structure-activity relationship of LBPs has not been clearly elucidated due to the structural complexity. Uncovering the bioactive polysaccharide domains can be achieved through investigating the biological activities of the low-molecular-weight and homogeneous degradative products of polysaccharides. To provide the basis for further research of the structure-activity relationship of LBPs, the extraction, separation and purification methods, structural features, and biological activities of LBPs were summarized, and the advance in depolymerization methods of polysaccharides as well as the degradation of LBPs was also reviewed in this paper.

Key words: *Lycium barbarum* polysaccharides; extraction and separation; polysaccharide degradation; oligosaccharide; immunomodulation; neuroprotection; antitumor; anti-radiation

枸杞子是来源于茄科枸杞属宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实, 在我国有几千年的药用历史, 是传统药食两用重要资源。《本草纲目》中记载其具有“补肾生精、养肝明目”的功效^[1]。现代研究表明, 枸杞子中主要含有多糖、黄酮、花色苷等, 枸杞多糖 (*Lycium barbarum* polysaccharides, LBPs) 作为枸杞子中主要的生物活性成分^[2], 具有

调节免疫、抗氧化、神经保护、抗肿瘤等活性^[3]。但 LBPs 聚合度高、相对分子质量大、溶解性较差等特性, 导致其不易被机体吸收利用, 造成生物利用度低, 从而限制了 LBPs 的开发利用。大部分多糖口服后进入胃肠道, 被人体消化酶或肠道微生物降解成相对分子质量更低的多糖/寡糖片段或进一步转化为单糖或短链脂肪酸发挥作用, 研究表明经过多

收稿日期: 2024-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274068)

作者简介: 刘思, 硕士研究生, 研究方向为中药化学。E-mail: liusi0213@163.com

*通信作者: 马百平, 博士生导师, 研究员, 从事中药化学研究。E-mail: mabaiping@sina.com

糖降解产物仍能保持其原有生物活性,甚至活性得到提高。如已开发上市的抗凝血药物磺达肝素,其与凝血酶结合的最小序列仅为5个寡糖片段,较普通肝素而言其生物利用度更高,发挥抗凝活性选择性更高,同时还减少了不良反应。因此,本文针对具有多种生物活性的LBP进行归纳总结,从LBP的提取分离方法、结构特征、生物活性及其降解方法、降解机制和降解产物等进行全面综述,为LBP的构效关系研究、明确活性结构域及其深入开发和利用提供理论依据。

1 LBP的提取、分离纯化方法

多糖结构与其生物活性密切相关,提取分离方法的差异导致多糖的结构类型和理化性质的不同,从而使其表现出不同的生物活性,Hao等^[4]比较了热水提取法(hot water extraction, HWE)与物理强化提取法中的微波辅助提取(microwave assisted extraction, MAE)、超声波辅助提取(ultrasonic assisted extraction, UAE)和加压液体提取(pressurized liquid extraction, PLE)等方法下LBP的差异。发现HWE是提取酸性多糖的最佳方法,MAE能较好地提取糖蛋白缀合物,利用HWE、UAE及PLE得到的多糖免疫活性明显优于MAE。

1.1 LBP的提取方法

多糖提取方法主要可以分为3类:(1)传统的溶剂提取法包括水提醇沉、酸/碱提取等;(2)物理强化提取法如超声辅助提取、MAE、PLE等;(3)生物酶提取法如酶提取、发酵醇沉^[5]。此外,还存在其他新型提取方法如超临界流体萃取法、亚临界水提取法等。

水提醇沉是目前多糖提取应用最为广泛的方法。该类方法简单易行且成本较低,LBP提取亦多采用该类方法,但其提取效率较低且溶剂消耗量较大。为了提高细胞壁的破壁率从而提高多糖的提取率,酸碱提取法应运而生,但不同提取介质得到的LBP存在较大差异。Zhou等^[6]分别以水、酸、碱溶液作为介质提取LBP,并观察酸碱提取在低温及高温条件下产物差异,发现利用热水提取得到的多糖主要为游离的酸性杂多糖;而低温条件下利用酸提取得到的酸性多糖既含有同型半乳糖醛酸(homogalacturonan, HG),还存在鼠李糖半乳糖醛酸-I(rhamnogalacturonan-I, RG-I)片段,而在高温条件下仅保留了HG区域;在中、低温条件下利用碱溶液提取得到的多糖均为高度支链化的RG-I,而

高温条件下其HG区域被严重破坏。

随着技术的发展与进步,物理强化提取法得到了广泛关注。这类方法较传统的HWE而言,其提取效率更高,耗时短并且消耗的溶剂量更少。如利用动态MAE技术提取LBP,当物料比为1:31.51、微波功率为544.19 W、提取时间为25.81 min时,其多糖提取率高达 $(8.25 \pm 0.07)\%$ ^[7]。此外,生物酶提取法也是LBP常用提取方法。其原理是利用酶实现植物细胞壁中纤维素、半纤维素及果胶等的降解,具有绿色环保、条件温和、专一性强等优点,常见的酶包括果胶酶、纤维素酶、木瓜蛋白酶等。酶提取法通常与其他2类方法结合使用,如Liu等^[8]为了更高效地提取LBP,采用超声辅助酶(纤维素酶)提取法,利用响应面法优化其提取参数,最终使得多糖得率达 $(6.31 \pm 0.03)\%$ 。此外,酵母发酵醇沉法也是充分提取LBP有效方法^[9]。

对比LBP不同的提取方法可以看出不同的提取方法会导致LBP的得率差异,也会造成结构上的差异,而各种提取方法各有其优缺点,使用时应结合实验目的选择合适的提取方法。未来还需开发更高效、更简单、更易于操作和提高得率的提取技术,加速LBP在医药和功能食品领域的应用。

1.2 LBP的分离及纯化方法

无论通过何种方法提取得到的LBP,均是含有蛋白、色素、单糖、寡糖、无机盐等杂质的粗多糖。为了更好地对LBP进行结构测定和活性评价,需要进一步对其进行除杂处理,包括脱蛋白、脱色、去除无机盐等。目前,常用的脱蛋白方法包括Sevage法、蛋白酶法、三氯乙酸等。其中Sevage法为最常用的方法,该方法简单易行,条件温和,较少造成LBP本身结构的变化,但脱蛋白效率较低,需多次重复才能去除大部分蛋白。传统脱蛋白技术通常使用有机试剂如氯仿、三氯乙酸等,不仅会对人体产生毒性,还有可能引起多糖的降解。因此,更加绿色、高效的多糖脱蛋白方法如树脂吸附、双水相萃取系统技术、磁性纳米吸附技术等也被用于LBP脱蛋白^[10]。此外,还需对多糖进行脱色处理,包括使用传统脱色技术,如透析法、活性炭脱色、H₂O₂氧化脱色、树脂吸附脱色及一些新的脱色技术,如石墨烯纳米脱色、反胶束系统脱色等^[11]。但是,部分脱色技术可能会导致多糖结构发生改变,因此在枸杞粗多糖的脱色处理过程中,多通过透析法脱色^[12-13],一方面可去除色素和无机盐,另一方

面可保持多糖结构并提高多糖回收率。

单纯进行脱蛋白和脱色等除杂处理无法得到相对分子质量和极性均一的 LBP。因此，还需进一步对 LBP 进行分离纯化。目前，多糖的分离纯化方法主要有色谱法、溶剂沉淀法和膜分离法。色谱法是 LBP 分离纯化应用最广泛的方法，主要包括离子交换色谱和凝胶渗透色谱。离子交换色谱通过改变洗脱体系中盐浓度或 pH 值来实现多糖的有效分离，如 Ke 等^[14]利用不同浓度的 NaCl 对实现了枸杞粗多糖的分级。凝胶渗透色谱是通过相对分子质量差异实现多糖的分离，Tang 等^[15]利用 Sephadex G-150 凝胶柱色谱从 LBP 中分离得到了 LBP3a 和 LBP3b。此外，2 种色谱方法结合使用也有助于更好地实现 LBP 的分离纯化，如 Lv 等^[16]利用 DEAE-cellulose 离子交换树脂柱及 Sephadex G-100 凝胶柱分离得到均一多糖 LRP4-A。溶剂沉淀法多结合色谱法用于 LBP 的分离纯化。如 Gong 等^[17]利用

30%~70%乙醇分级沉淀得到 LBP-I-1~3，通过 Sephadex G-100 进一步纯化得到 LBGP-I-1~3。多糖的沉淀往往使用乙醇，方法虽然简单，但在醇沉过程中，多糖分子在乙醇中脱水，可能出现分子内和分子间自组装，导致链构象改变，使多糖结构解析变得更加困难^[18]。另外，膜分离法也可以实现多糖纯化。膜分离法是利用具有选择性的薄膜，在浓度差、压力差等的推动下实现多糖分离、分级、提纯和浓缩，如 Zhang 等^[19]利用超滤法对 LBP 进行分级，得到了相对分子质量分别在 $4 \times 10^3 \sim 8 \times 10^4$ 的 LBP。

综上，为了获得相对分子质量和极性均一的 LBP，往往要经过多步处理，如脱蛋白、脱色、色谱分离等（图 1）。均一多糖是深入研究其结构与活性的第 1 步，各类方法分离机制及优缺点不同，故应合理利用不同的分离纯化方法，为其构效研究奠定基础。

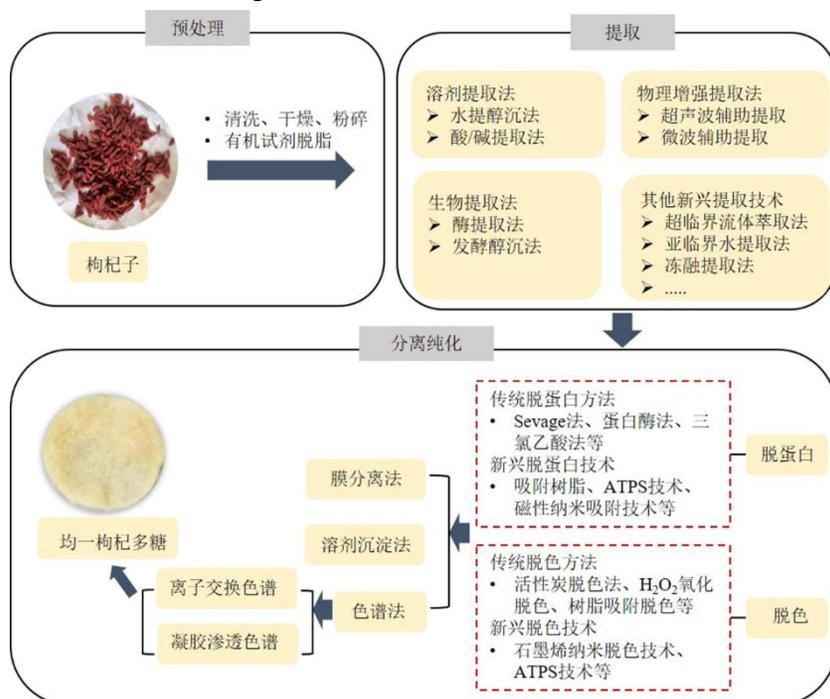


图 1 LBP 提取、分离纯化示意图

Fig. 1 Schematic diagram of extraction, separation and purification of LBP

2 LBP 的结构

LBP 结构具有高度多样性，目前已从 LBP 中分离得到 40 多种明确其具体糖链结构的 LBP（表 1）。LBP 相对分子质量分布较广，单糖组成主要包括 6 种中性糖（如阿拉伯糖、半乳糖及葡萄糖等），及 2 种酸性糖（半乳糖醛酸及葡萄糖醛酸）（图 2-A）。LBP 的主要来源是植物细胞壁，由果胶、半纤维素

和纤维素组成，因此，LBP 的主要结构类型包括果胶多糖、阿拉伯半乳聚糖（arabinogalactans, AGs）、酸性杂多糖、葡聚糖和木聚糖等，多以聚糖-蛋白质复合物的形式存在，并带有甲基、乙酰基、酰胺基等非糖修饰基团。

2.1 果胶多糖

LBP 最主要的来源是果胶。果胶是植物初生细

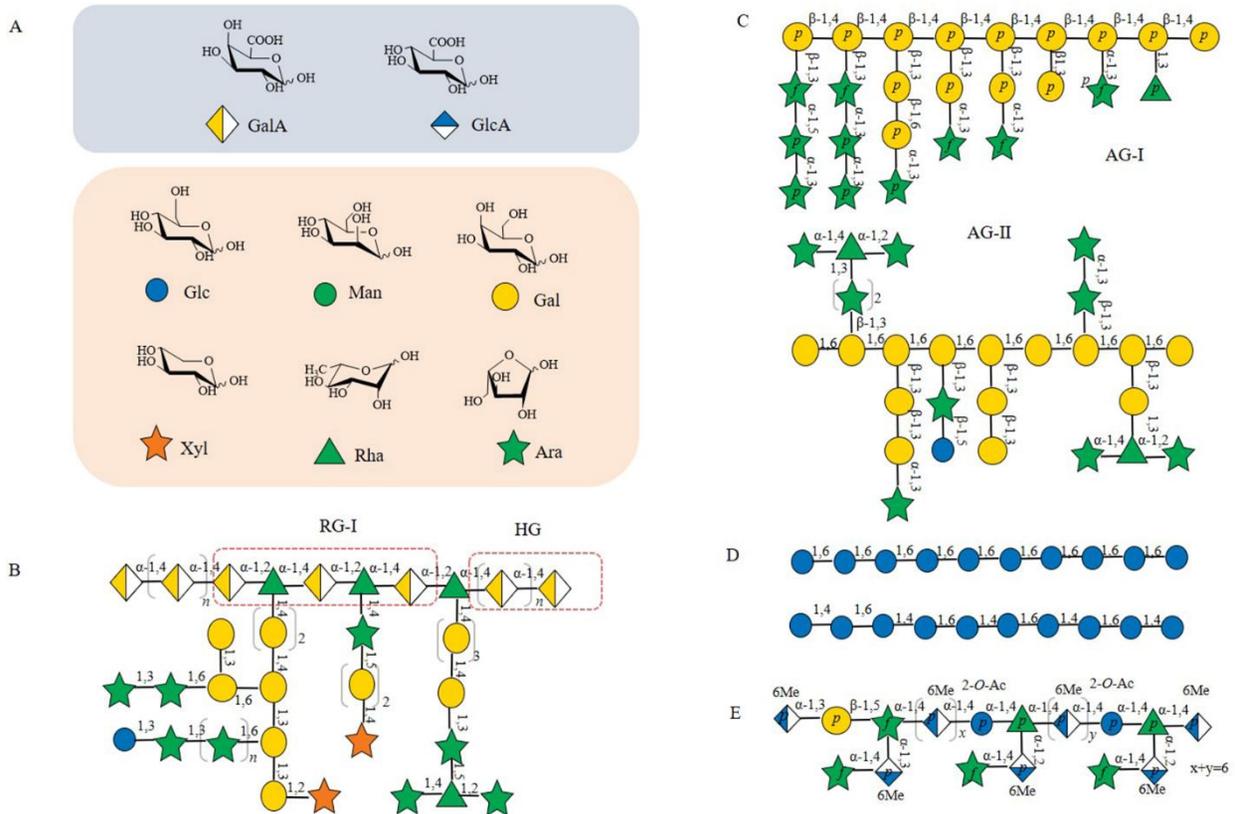
表1 LBPs提取分离方法、结构特征及其生物活性

Table 1 Methods for extraction and separation, structural features and biological activities of LBPs

名称	提取方法	相对分子质量	结构特征	多糖类别	生物活性	文献
LBP-1	水提醇沉法	2.25×10 ⁶	主链: (1→5)- α -Ara、(1→4)- α -GalA、(1→3,6)-Man; 末端: Man(1→	果胶	降低血糖	20
LBP3a-1	水提醇沉法	1.03×10 ⁵	主链: (1→4)- α -GalA; 侧链: 少量半乳糖和阿拉伯糖	果胶	免疫促进	21
LBP3a-2	水提醇沉法	8.2×10 ⁴	主链: (1→4)- α -GalA; 侧链: 少量半乳糖和阿拉伯糖	果胶	免疫促进	
p-LBP	水提醇沉法	6.4×10 ⁴	主链: (1→4)- α -GalA; 侧链: (1→2,4)- α -Rha、(1→3,4)- β -Gal、(1→5)- α -Ara; 末端: α -Ara(1→、 β -Gal(1→	果胶	—	22
PLBP-I-I	热水提取	5.99×10 ⁵	主链: (1→2,4)- α -Rha、(1→4)- α -GalA; 侧链: (1→6)- β -Gal、(1→5)- α -Ara; 末端: α -Ara(1→	果胶	免疫活性	23
PLBP-II-I	热水提取	7.16×10 ⁵	主链: (1→2,4)- α -Rha、(1→4)- α -GalA; 侧链: (1→5)- α -Ara; 末端: α -Ara(1→		抗氧化	
LFP-05S	水提醇沉法	4.94×10 ⁴	主链: (1→4)- α -GalA、(1→2,4)- α -Rha; 侧链: (1→3)- α -Ara、(1→5)- α -Ara、(1→3,4)- α -GalA、(1→4)- β -Glc; 末端: α -Ara(1→	果胶	抗氧化	24
LBP1C-2	酶辅助热水提取	9.98×10 ⁵	主链: (1→4)- α -GalA、(1→2)- α -Rhap; 侧链: (1→3)- β -Galp、(1→6)- β -Galp、(1→3,6)- β -Galp、(1→5)- α -Araf、(1→3,5)- α -Araf、(1→2,4)- α -Rhap; 末端: α -Ara(1→、 β -Gal(1→、 β -Rha(1→	果胶	抗阿尔茨海默病	25
LbGp2	水提醇沉	6.82×10 ⁴	主链: (1→6)- β -Gal; 侧链: (1→5)- β -Ara、(1→3)- β -Ara、(1→3)- β -Gal; 末端: α -Ara(1→、 β -Gal(1→	AGs 蛋白	—	26
LbGp3	水提醇沉	9.0×10 ⁴	主链: (1→4)- β -Gal; 侧链: (1→3)- β -Gal; 末端: α -Ara(1→	AGs 蛋白	免疫活性	26
LbGp3-OL	水提醇沉		主链: (1→4) Galp; 侧链: (1→3)- β -Galp、(1→3)- α -Rhap、(1→3)- β -Araf、(1→5)- β -Araf	AGs	免疫活性	27
LbGp4	水提醇沉	1.80×10 ⁵	主链: (1→4)- β -Gal; 侧链: (1→4)- β -Ara、(1→5)- β -Ara、(1→3)- β -Ara、(1→3)- β -Gal; 末端: α -Ara(1→、 α -Rha(1→	AGs 蛋白	免疫活性	26
LbGp4-OL	水提醇沉法		主链: (1→4)-Galp; 侧链: (1→3)- β -Galp、(1→3)- α -Rhap、(1→3)- β -Araf、(1→5)- β -Araf	AGs	免疫活性	28
WSP1	80%乙醇回流提取		主链: (1→3)-Galp; 侧链: Araf、Galp	果胶	—	29
AGP	80%乙醇回流提取	5×10 ⁴ ~6×10 ⁴	主链: (1→3)- β -Gal; 侧链: (1→6)- β -Gal、(1→3)- α -Ara、(1→5)- α -Ara、(1→3)- β -Gal、(1→4)- α -GalA; 末端: α -Ara(1→、 α -Rha(1→	AGs 蛋白	—	30
LBPA	水提醇沉法	4.7×10 ⁵	主链: (1→6)- β -Gal; 侧链: (1→4)- β -GlcA、(1→6)- β -Gal、(1→5)- α -Ara; 末端: α / β -Ara(1→、 α -Rha(1→	AGs	—	31
LBLP5-A-OL-1	水提醇沉法	1.13×10 ⁵	主链: (1→3)- β -Gal; 侧链: (1→3)- β -Gal、(1→4)- β -Gal、(1→3)- α -Ara、(1→5)- α -Ara、(1→2,4)- α -Rha; 末端: α -Ara(1→	AGs 蛋白	抗氧化	32
LBP-3	水提醇沉法	6.74×10 ⁴	主链: (1→3)- β -Galp; 侧链: (1→3)- α -Araf、(1→4)- α -Araf、(1→5)- α -Araf、(1→3)- β -Galp、(1→6)- β -Galp; 末端: α -Araf(1→、 β -Gal(1→	AGs	神经保护	33
LGBP70-OL	水提醇沉法	9.5×10 ⁴	主链: (1→6)- β -Gal; 侧链: (1→3)- α -Ara、(1→4)- α -Ara、(1→5)- α -Ara、(1→3)- β -Gal、(1→6)- β -Gal; 末端: α -Ara(1→、 β -Gal(1→	AGs	抗衰老	34
LBP-W	热水提取	1.13×10 ⁵	主链: (1→6)- β -Gal; 侧链: (1→3)- β -Gal、(1→6)- β -Gal、(1→3)- α -Ara、(1→5)- α -Ara; 末端: α -Ara(1→、 β -Gal(1→、 α -Rha(1→	中性糖	抗肥胖	35
LBP1B-S-2	酶辅助热水提取、透析、醇沉	8.0×10 ⁴	主链: (1→3)- β -Gal、(1→6)- β -Gal; 侧链: (1→4)- α -GalA、(1→6)- β -Gal、(1→5)- α -Ara; 末端: α / β -Ara(1→、 β -Gal(1→、 α -Rha(1→	—	抗血栓	36
LbGp1-OL	水提醇沉法	4.0×10 ⁴	主链: (1→6)- β -Galp; 侧链: (1→3)- β -Galp、(1→3)- β -Araf、 α -Araf-(1→	AGs	调节免疫	28
LBP1a-1	水提醇沉法	1.15×10 ⁵	主链: (1→6)- α -Glc	葡聚糖	免疫促进	21
LBP1a-2	水提醇沉法	9.40×10 ⁴	主链: (1→6)- α -Glc	葡聚糖	免疫促进	
LBP-s-1	水提醇沉法	1.92×10 ⁶	呋喃环和吡喃环上均存在 α / β 异构	—	降血糖	37
LBP3b	水提醇沉法	4.92×10 ³	—	β -葡聚糖	降血糖	15

表 1 (续)

名称	提取方法	相对分子质量	结构特征	多糖类别	生物活性	文献
LbGp1	水提醇沉法	9.0×10 ⁴	主链: (1→6)-β-Gal	中性高糖含量的糖蛋白	—	26
LBP-IV	水提醇沉法	4.18×10 ⁵	主链: 由 Ara 和 Glc 的 α-和 β-构型组成; 末端: Rha 位于多糖链的末端	酸性多糖与多肽或蛋白缀合物	免疫调节	12
LFP-1	水提醇沉法	1.78×10 ⁴	主链: (1→3)-β-Gal、(1→4)-α-GalA; 侧链: (1→3)-β-Gal、(1→4)-β-Gal、(1→6)-β-Gal、(1→3)-α-Ara、(1→5)-α-Ara、(1→2,4)-α-Rha; 末端: α-Ara(1→、β-Gal(1→	酸性杂多糖	神经保护	38
LFP-a1	水提醇沉法	4.74×10 ⁴	—	—	保肝作用	39
LICP009-3F-2a	热水提取	1.37×10 ⁴	主链: (1→2)-α-Rha、(1→2,4)-α-Rha、(1→4)-α-GalA、(1→6)-β-Gal; 侧链: (1→5)-α-Ara、(1→4)-β-Glc、(1→6)-β-Glc、(1→3)-β-Gal; 末端: α-Ara(1→、β-Gal(1→、β-Glc(1→	水溶性多糖	抗氧化	24
LRP3-S1	水提醇沉法	1.15×10 ⁵	主链: RG-I; 侧链: 阿拉伯聚糖侧链 (1→5)-Ara、(1→3,5)-Ara; AGs 侧链 (1→5)-Ara、(1→3)-Gal、(1→6)-Gal、(1→3,6)-Gal、-Xyl	高度支化的果胶	RG-I 抑制胰腺癌细胞增殖	40
XLBP-I-I	热水提取	4.2×10 ⁴	—	部分甲酯化的果胶	对内质网应激具有保护作用	13
LRGP5	水提醇沉法	1.37×10 ⁵	主链: 穿插着鼠李糖半乳糖醛酸片段的 HG (1→4)-α-D-GalA(1→2)-α-L-Rha; 侧链: (1→3)-Ara、(1→2)-Ara、(1→2,4)-Ara、(1→3)-Gal、(1→3,6)-Gal、(1→4)-GalA	果胶	调节免疫	41
LRLP4-A	水提醇沉法	1.35×10 ⁵	主链: (1→6)-β-Galp; 侧链: (1→3)-Ara、(1→5)-Ara、(1→2,4)-α-Rha	水溶性多糖	调节免疫	42
LRP-S2A	水提醇沉法	2.65×10 ⁶	主链: 6-O-Me-α-(1→4)-D-GlcAp、2-O-acetyl-α-(1→4)-D-Glcp、α-(1→2,4)-L-Rhap、β-(1→3)-D-Galp、α-(1→3,5)-L-Araf; 侧链: 6-O-Me-α-(1→4)-D-GlcAp、α-L-Araf	酸性杂多糖	促进成骨细胞分化	43
LBPIA1-1	酶辅助热水提取法透析、醇沉	4.5×10 ⁴	主链: (1→3)-Galp、(1→6)-Galp、(1→4)-α-Glcp; 侧链: (1→3)-β-Galp、(1→5)-α-Araf、β-Rhap、α/β-Araf、-β-Galp	AGs	改善阿尔茨海默病	44
LRGP1	水提醇沉法	—	主链: (1→3)-Gal; 侧链: (1→2)-Ara、(1→5)-Ara、(1→3)-Gal、(1→6)-Gal、(1→2,4)-Rha	AGs 蛋白	—	45
LRGP3	水提醇沉法	7.56×10 ⁵	主链: (1→3)-β-D-Gal; 侧链: (1→2)-Ara、(1→5)-Ara、(1→3)-Gal、(1→6)-Gal、(1→2,4)-Rha; 末端: α-L-Araf	AGs 蛋白	—	46
LRP1-S2	水提醇沉法	1.7×10 ⁴	主链: (1→6)-β-D-Galp、(1→3)-β-D-Galp、(1→3,6)-β-D-Galp、(1→3)-β-D-Manp; 侧链: (1→3,6)-β-D-Galp; 末端 -β-D-Galp、α/β-L-Araf、(1→5)-α-L-Araf、α-L-Rhap、(1→2)-α-L-Rhap、(1→4)-β-D-Glcp、β-D-GlcA、(1→4)-β-D-GlcA、(1→4)-α-D-GalA	AGs	抑制胰腺癌细胞增殖	47
LBP3p	热水提取	1.57×10 ⁵	主链: β-D-Glc	β-葡聚糖	调节免疫	48
LFP-2	水提醇沉法	4.7×10 ⁴	主链: 穿插鼠李糖半乳糖醛酸片段的 HG (1→4)-α-D-GalA(1→2)-α-L-Rha; 侧链: (1→3)-Araf、(1→5)-Araf、(1→3)-Galp、(1→4)-Galp、(1→6)-Galp	RG-I	抗衰老	49
LBP-P4	低共熔溶剂-水系提取	—	主链: (1→4)-α-D-GalA(1→2)-α-L-Rha; 侧链: (1→5)-Araf、(1→3)-Araf、(1→6)-Galp、(1→3,6)-Galp	高度支链化的 RG-I	免疫活性	50
LBP-II-b	水提醇沉法	8.5×10 ³	主链: (1→4)-GalA; 侧链: (1→3)-Xyl、(1→5)-Araf、(1→4)-Galp、(1→3,4)-Galp	果胶	—	51
LRP-4-A	水提醇沉法	1.05×10 ⁵	主链: β-(1→6)-Gal; 侧链: (1→3)-Gal、(1→3,5)-Ara、(1→2,4)-Rha	AGs	—	16



A-枸杞多糖中常见的单糖；B-枸杞果胶类多糖重复片段结构示意图；C-枸杞阿拉伯半乳糖类多糖重复片段结构示意图；D-枸杞葡聚糖类多糖重复片段结构示意图；E-枸杞酸性杂多糖类多糖重复片段结构示意图。

A-common monosaccharides in LBPs; B-structure diagram of repeated fragments of pectin in LBPs; C-structure diagram of repeated fragments of arabinogalactan in LBPs; D-structure diagram of repeated fragments of glucan in LBPs; E-structure diagram of repeated fragments of acidic heteroglycan in LBPs.

图 2 LBP 结构特征

Fig. 2 Structural characteristics of LBPs

胞壁的主要组成部分，其糖基类型多样、结构复杂。在 20 世纪 50 年代，果胶多糖被认为是由半乳糖醛酸聚糖、阿拉伯糖聚糖及半乳糖聚糖组成的三聚体，随着对果胶多糖结构的深入研究，目前果胶多糖主要可以分为 HG、RG-I 及 RG-II，由 12 种不同的单糖通过不同的连接方式形成。枸杞果胶类多糖结构如图 2-B 所示，枸杞多糖 LFP-05S 是典型的果胶多糖，其主链由 $[(1\rightarrow4)\text{-}\alpha\text{-GalA}]_n$ (HG) 和 $[(1\rightarrow4)\text{-}\alpha\text{-D-GalA}(1\rightarrow2)\text{-}\alpha\text{-L-Rha}]_n$ (RG-I) 组成，而在鼠李糖的 C-4 位还连有 AGs 和阿拉伯聚糖^[52]；枸杞多糖 pLBP 则是由 HG 片段和部分 RG-I 结构片段组成的果胶多糖^[22]；pLBP I-I 和 II-I 则是在结构侧链上还存在 AGs 的果胶多糖^[23]；此外，LFP-2、LBP1C-2、LFP-05S 等均由一种或多种果胶片段组成的果胶多糖^[24-25,49]。

2.2 AGs

AGs 通常可以分为 AG-I 型和 AG-II 型，结构

如图 2-C 所示。AG-I 型通常由线性的 $(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-Galp}$ 组成，而 AG-II 型则由 $(1\rightarrow3)$ 和 $(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Galp}$ 组成。枸杞中 AGs 多为 AG-II 型，以 $(1\rightarrow3)$ 和 $(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Galp}$ 为主链，在 C-3、C-6 位置连接侧链，如枸杞多糖 LBPA，以 $[(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Galp}]_n$ 为主链， $\alpha\text{-L-Araf}$ 分支连接在半乳糖的 C-3 位^[31,53]；LBPL5-A-OL-1 则以 $[(1\rightarrow3)\text{-}\beta\text{-D-Galp}]_n$ 、 $\alpha\text{-L-Araf}$ 连接在 Galp 的 C-3 位^[32,54]；同时，LBPs 中还存在大量 $(1\rightarrow3,6)\text{-Galp}$ ，如 LRP1-S2 其主链由 $(1\rightarrow3)\text{-}\beta\text{-D-Galp}$ ， $(1\rightarrow6)\text{-}\beta\text{-D-Galp}$ 及 $(1\rightarrow3,6)\text{-}\beta\text{-D-Galp}$ 组成，而 $\alpha\text{-L-Araf}$ 则连接在主链的 C-3 或 C-6 位^[47,55]。LBPs 中也存在 AG-I 型，如 LbGp3-OL 以 $[(1\rightarrow4)\text{-}\beta\text{-D-Galp}]_n$ 为主链，Galp 的 C-3 位连接 $\alpha\text{-L-Araf}$ 的 AG-I 型^[27,56]。

2.3 其他类多糖

除了果胶多糖及 AGs，LBPs 还存在如葡聚糖、木聚糖及一些酸性杂多糖的多糖结构，如图 2-D 和

2-E 所示。如 LBP1a-1 和 LBP1a-2 是 2 个典型的葡聚糖，由 (1→6)- α -D-Glcp 组成^[21,57]；LBPC4 是从枸杞中分离得到的一种葡聚糖肽，由 (1→6)- α -D-Glc 和 (1→4)- α -D-Glc 组成^[58-59]；而枸杞多糖 CWM 则是一种 4-O-甲基葡萄糖醛酸木聚糖，结构中除了果胶片段外还含有半纤维素结构^[29]；此外，枸杞子中还是一些酸性杂多糖，这些多糖结构复杂，解析难度大，目前已经报道的枸杞酸性杂多糖 LRP-S2A 结构如图 2-E 所示^[43]。

3 LBP 的生物活性

3.1 免疫调节

免疫调节是指机体识别和抵御外来威胁，维持机体生理功能动态平衡和相对稳定的动态调节过程。多糖发挥免疫调节作用是经过免疫细胞表面的识别受体如 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs)、细菌脂多糖的膜受体 CD14 (cluster of differentiation 14, CD14) 等，这些受体通过识别并结合多糖，激活细胞内的下游信号通路，促进相关因子的表达，从而启动免疫反应，发挥免疫调节作用。多糖发挥免疫活性涉及到多层次、多阶段、多靶点的调节，如 Ding 等^[60]发现 LBP 可以增加 CD4⁺到 CD8⁺ T 细胞的数目及 HLA-DR 抗体的表达，从而改善脾损伤。Zhang 等^[61]发现枸杞多糖 LBPF4 和 LBPF4-OL 能诱导 TNF- α 、IL-1 β 和一氧化氮的生成，并且增强巨噬细胞的吞噬作用，发挥免疫调节作用。Wang 等^[62]发现 LBP 可以通过 STAT1 和 STAT6 通路调节 M₁/M₂ 巨噬细胞的极化，发挥免疫作用；此外，LBP 还可以作为免疫调节剂，如 Wang 等^[63]报道了 LBP 可以通过 Notch 信号通路诱导具有较强免疫活性的树突状细胞的成熟，发挥免疫活性；LBP 可能通过激活转录因子 NFAT 和 AP-1 来激活 CD25，从而诱导 T 细胞增殖，发挥免疫调节作用^[64]。

3.2 神经保护

神经保护是指保护中枢神经系统中的神经元细胞免受损伤、功能障碍和或退化的一种机制。常见的神经退行性疾病包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) 和肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。LBP 可以通过清除自由基、抑制炎症反应、提高学习能力和记忆力、抑制细胞凋亡、减缓 β -淀粉样蛋白沉积保护神经元细胞发挥神经保护作用。如 Chen 等^[65]研究发现 LBP 能够抑制

海马体中的氧化应激，降低 Bax/Bcl-2 的值，从而改善东莨菪碱诱导的认知和记忆缺陷；Zheng 等^[66]发现 LBP 可通过下调与 TLR4/NF κ B 信号通路相关的 mRNA 和蛋白的表达水平，从而减轻卵巢切除诱导的认知损伤，减少神经炎症和对海马神经元的损伤。Hu 等^[67]发现 LBP 通过调节胆碱能神经递质，使得模型小鼠 Morris 水迷宫试验的逃避潜伏期时间减少，从而发挥神经保护作用。Kou 等^[68]发现枸杞多糖 LBPS02 对谷氨酸诱导分化的细胞凋亡具有神经保护作用；Wu 等^[33]发现 LBP-3 可以使 A β ₄₂/A β ₄₀ 水平呈剂量相关性的下降，发挥神经保护作用。

3.3 抗肿瘤

恶性肿瘤是一种由遗传、生活环境和生活方式等因素导致的以细胞增殖异常为特征威胁人类健康的一种重要疾病。传统的癌症治疗药物通常对身体有明显的副作用，LBP 因其安全、稳定的特点而被应用到肿瘤治疗中^[69]。研究报道 LBP 可通过抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡、调控肿瘤细胞信号通路及增强免疫力等发挥抗肿瘤活性。如 Mao 等^[70]发现 LBP 可以使肿瘤细胞被抑制在 G₀/G₁ 期，从而抑制肿瘤细胞生长，发挥抗结直肠癌的作用。Miao 等^[71]报道了 LBP 可以通过将肿瘤细胞阻滞在 G₀/G₁ 期和 S 期抑制胃癌细胞增殖，发挥抗肿瘤活性。Shen 等^[72]发现 LBP 可将人乳腺癌 MCF-7 细胞周期阻滞在 S 期，并通过 ERK 通路诱导细胞凋亡，起到抗 MCF-7 细胞增殖的作用；此外，LBP 还可以通过下调 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达及激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶来诱导癌细胞凋亡^[73-74]。

3.4 抗辐射

辐射指由辐射源发出的能量中一部分以波或粒子的形式向周围扩散并传播的现象，通常可以分为电离和非电离辐射，长时间暴露在电离辐射中有较高的概率导致氧化损伤、DNA 损伤及癌变等。目前氮磷汀和糖皮质激素等为使用较为广泛的辐射防护剂，但通常伴随着胃肠道反应、肾毒性及神经毒性等不良反应，因此寻找安全低毒的辐射防护剂受到广泛关注。LBP 作为天然多糖的一种，具有毒性小、安全稳定的特点，可通过抗氧化、免疫调节、抑制细胞凋亡、保护造血系统、调节肠道菌群等发挥抗辐射作用。如 Jiang 等^[75]发现 LBP 可以通过 Nrf2 信号通路减少氧化应激和抑制铁下垂来减轻

电离辐射诱导的口腔黏膜损伤,从而发挥辐射防护作用;Zhou等^[76]研究发现LBP可以减少电离辐射损伤小鼠的骨髓单核细胞凋亡、氧化损伤和黏附分子表达来减轻氧化损伤,并促进造血功能的恢复;笔者前期研究发现LBP可以调节⁶⁰Co- γ 射线辐照小鼠肠道微生物组成,从而减少炎症反应,进而改善辐射损伤^[77-78]。

3.5 其他

LBP具有多种生物活性,除了免疫调节、神经保护及抗肿瘤等被广泛报道外,LBP还具有肝脏保护、抗疲劳、抗氧化、降血糖^[79-82]等活性。多糖作为枸杞中主要成分和重要功效成分,对其开发和质量管理具有重要意义,但LBP相对分子质量分布范围广,结构复杂,缺乏对应的质量标准加以控制,再加上多糖在人体内的吸收、分布及代谢一直都是研究的难点,因此其活性机制的深入研究及临床应用任重而道远。

4 LBP的降解

多糖相对分子质量大,且结构中常含有人体 α -糖苷酶难以消化利用的 β 糖苷键,因此具有口服生物利用度低的特点。研究表明,多糖可以到达肠道被肠道微生物降解,从而发挥药理作用,并且多糖降解产物通常能够保持其原有活性甚至能进一步提升活性,如利用 *Aspergillus niger* Tiegh 发酵褐藻多糖发现其抗氧化能力随相对分子质量降低而增强^[83]。铁皮石斛多糖^[84]、人参多糖^[85]等也被报道其多糖降解生成的产物如寡糖等可能是其发挥药理作用的物质基础。Guo等^[86]对LBP进行体外模拟消化(盐酸+蛋白酶),得到了相对分子质量显著降低的LBP片段,发现其仍保持了对免疫细胞的促进作用。Zeng等^[87]发现人体外模拟消化LBP得到的低相对分子质量产物的抗氧化活性显著提升。降解得到的较低相对分子质量多糖的均一性更好,生物活性更强,提示多糖降解产物可能是其发挥各类生物活性的功能结构域。因此,通过降解LBP,有助于挖掘其高活性结构单元,促进LBP的构效关系研究。

多糖降解方法主要有物理降解法、化学降解法和生物降解法,其中。化学降解法是多糖降解最常用的方法,主要包括酸水解法、氧化降解法和自由基降解法。

4.1 物理降解

物理降解法是利用超声波、微波、电离辐射及

高温高压条件实现多糖降解的方法,具有高效、环保、成本低等优点。超声波降解法的作用原理包括机械断键作用和空化效应,机械性断键效应与多糖相对分子质量正相关,而空化效应不仅能通过高温、高压等极端条件导致多糖降解还能诱导产生形成自由基和热效应降解多糖^[88]。目前,超声降解法已用于多种不同来源、不同结构类型的植物多糖降解,如山楂果胶多糖^[89]、魔芋葡甘露聚糖^[53]等。超声波降解法主要受多糖浓度、pH值、温度、时间、频率等的影响。如Zhu等^[54]利用超声降解LBP,发现LBP超声降解时降解率随其多糖浓度与pH值的升高而降低,随温度升高而升高。尽管LBP使用超声物理降解方法的报道较少,但超声波降解多糖具有十分成熟的降解模型,同时具有降解成本低、效率高,且不改变多糖本身一级结构及其生物活性的特点。

4.2 化学降解

4.2.1 酸水解 酸降解法的基本原理是有机酸/无机酸使多糖糖苷键上的氧原子质子化形成钡盐,削弱C-O键后脱去,形成碳正离子中间体,随后在水作用下,生成不同聚合度、不同相对构象含糖片段^[55]。酸水解因其降解过程缺乏特异性,反应与其底物无关,导致其产生的降解产物较为随机,较难获得一致性产物,为了获得实现多糖的可控性降解,需要对酸浓度,水解时间、水解温度等进行严格控制。

酸水解由于实验条件简单、成本低、操作易行是目前实验室多糖降解最常用方法。酸水解广泛用于LBP结构解析,多糖甲基化分析后酸水解结合气相色谱-质谱联用仪(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)可用于分析单糖组成及糖链连接位置,如吕晓鹏^[56]利用Needs法使枸杞多糖LRP4-A甲基化后部分酸水解,结合GC-MS发现其由阿拉伯糖、葡萄糖和半乳糖组成,同时还含有少量的鼠李糖,结构中包含(1 \rightarrow 3)-Gal、(1 \rightarrow 6)-Gal、(1 \rightarrow 3,6)-Gal、(1 \rightarrow 3)-Ara、(1 \rightarrow 5)-Ara、T-Glc等连接方式。糖醇乙酸酯衍生法和PMP-HPLC柱前衍生法结合GC-MS可用于多糖中单糖的定性定量,如周立爽^[57]通过2种方法确定了枸杞多糖LBP1A1-1中主要含有Rha、Ara、Glc和Gal,其物质的量比为1.2:47.8:1.4:49.8。酸水解也是LBP质量控制的常用方法,如席璟睿等^[59]通过PMP-HPLC柱前衍生法建立了不同产地的16批LBP酸水解单糖指纹图谱,成功用于市售枸杞混伪品的判断。酸水

解还被用于 LBP 活性结构域的挖掘及构效关系研究,如曾晖等^[90]为了挖掘 LBP 靶向钾离子通道 β 亚基-2 的活性结构域,利用三氟乙酸水解 LBP1C-2 (果胶 RG-I) 得到 5 个不同相对分子质量的多糖片段,发现其活性结构域可能为 RG-I 主链上相关片段;李丹丹^[91]对利用盐酸水解枸杞多糖 LBP,超滤法对水解产物进行分级,发现水解产物的抗氧化能力随相对分子质量的降低而增强。由此可见,酸水解是 LBP 结构解析、质量控制、活性结构域挖掘及构效关系研究的有效方法。

4.2.2 自由基降解 自由基降解法的作用机制是自由基上的不稳定孤电子夺取邻近碳上的质子中的电子,进而达到稳定状态,导致碳链断裂。自由基攻击糖环夺取电子时,若反应发生在糖基的 C-1 或 C-4 位则导致糖苷键断裂,多糖降解;发生在 C-5 位将形成不稳定的酯键;而反应若在 C-2、C-3 和 C-6 位则不会破坏多糖糖链的稳定性^[92]。常见的自由基有 HOO·、HO 和 O₂·等, H₂O₂ 是目前自由基最常见的来源,但其自身产生的自由基相对有限,无法满足多糖的完全降解,故常通过添加诱导剂(如 Fe²⁺、Cu²⁺、抗坏血酸等)或与其他可以诱导自由基生成方法(超声波、紫外、微波等)相结合以提高其对多糖的降解能力^[93]。

LBP 经自由基降解后其活性通常得到保持甚至增强,如 Wang 等^[94]利用维生素 C (抗坏血酸)协同 H₂O₂ 降解 LBP,其相对分子质量由 1.62×10^5 下降至 9.43×10^4 ,降解产物极大促进了体内内源性矿物质的吸收;Lin 等^[95]同样利用维生素 C (抗坏血酸)协同 H₂O₂ 降解 LBP,发现降解可以增强 LBP 的抗凝血活性尤其是抗血小板活性,这可能与相对分子质量的降低、黏度的下降及溶解度的提升有关。自由基降解法也被用于 LBP 的质量控制,如王斌强^[96]利用 H₂O₂ 建立了 18 批 LBP 样品的寡糖指纹图谱,发现氧化降解法操作步骤简单、不易造成样品损失,批次间一致性好,可作为 LBP 质量控制方法。自由基降解法其降解产物受 H₂O₂ 浓度、反应温度、pH 值、降解剂、处理强度、反应时间等的综合影响,如 Jiang 等^[97]利用 H₂O₂ 降解 LBP,得到了具有抗氧化作用平均聚合度为 14 的枸杞寡糖,并发现多糖降解率与随双氧水浓度、温度、时间的提升而升高。

4.2.3 氧化降解 氧化降解是利用强氧化剂如高碘酸盐氧化降解多糖的方法,其原理是高碘酸定量

氧化多糖上的 2 个或多个羟基生成多糖醛、甲醛或甲酸,通过高碘酸的消耗量和甲酸的释放量分析多糖连接方式、分支位置等信息。高碘酸氧化法也是 LBP 结构解析的常规方法,如段昌令等^[21]利用高碘酸氧化枸杞多糖 LBP 1a-1、LBP 1a-2、LBP 3a-1 和 LBP 3a-2,根据高碘酸的消耗量,确定 LBP 1a-1、LBP 1a-2 为 1→6 连接,LBP 3a-1 和 LBP 3a-2 则为 1→4 连接。张民等^[98]通过高碘酸氧化法确定 LBP-4 中的半乳糖醛酸以 1→3 连接为主。Zhang 等^[99]利用高碘酸氧化法结合 Smith 法确定了 LBP-d 和 LBP-e 中的半乳糖、葡萄糖、海藻糖及甘露糖存在 (1→3)、(1→2,3)、和(1→2,4) 连接,而葡萄糖、海藻糖及甘露糖还存在 (1→3,4) 连接,阿拉伯糖则以 (1→3) 或 (1→2) 连接形式存在。

由此可见,化学降解法在 LBP 的降解中被广泛使用,因其操作简单、成本低成为目前多糖结构解析、质量控制、构效关系研究等较为常用的方法,但其也存在降解产物随机、降解程度不易控制及可能造成环境污染等问题。

4.3 生物降解

生物降解法包括酶解法和微生物发酵法,该方法具有专一性强、条件温和、绿色环保且转化效率高等特点,也常用于 LBP 的降解。

4.3.1 酶降解 酶解法是指利用特定的酶,如果胶酶、纤维素酶和半纤维素酶等多糖进行水解,实现多糖结构的解析和活性研究。果胶酶主要包括糖苷水解酶、多糖裂解酶及碳水化合物酯酶,通过水解或 β 消除作用,实现 HG、RG-I、RG-II 等区域的解聚和去乙酰化等;纤维素酶分为内切纤维素酶、外切纤维素酶及 β 葡萄糖苷酶,主要通过切割 β -1,4-Glc 糖苷键实现降解;半纤维素酶包括作用于主链的酶如木糖苷酶和作用于支链的酶如乙酰木聚糖酯酶等。在枸杞多糖的酶降解研究中,根据其结构类型,主要使用果胶酶,如 Liu 等^[22]利用酶(果胶酶和内切半乳糖醛酸酶)和酸(盐酸)降解 p-LBP,对其降解产生的片段结构进行分析,明确 p-LBP 是主链由 [(1→4)- α -GalA]_n 组成,而侧链含 (1→2,4)- α -Rha、(1→3,4)- β -Gal、(1→5)- α -Ara 的典型果胶多糖。此外,蛋白酶也被用于 LBP 糖链的释放,如王博^[100]利用非特异性酶蛋白酶 Pronase E 和 β -消除反应释放枸杞多糖 LbGp4 的糖链,得到不含蛋白的 LbGp4-OL 与 LbGp4-OL- β 多糖片段;刘锐等^[101]利用木瓜蛋白酶酶解枸杞多糖 FLP,发现随着蛋白含

量的下降,其对脂质体过氧化的抑制作用增强。糖苷酶也被用于 LBP 的降解,如 Peng 等^[102]利用 α -L-阿拉伯呋喃糖苷酶、温和酸水解降解 LRGP3,前者得到被释放了 [(1→5)-Ara]_n 糖苷链的 AGsLRGP3-AF,后者得到了半乳聚糖和其侧链水解生成的 2-7 聚合度的阿拉伯寡糖,发现除侧链产生的寡糖外,其他降解产物免疫活性都得到了提高,尤其是 LRGP3-AF,提示其免疫活性主要与其半乳糖主链有关。酶促反应专一性强、选择性高,针对 LBP 结构复杂多样性,无论是对于多糖的结构解析还是活性研究,都需要在充分了解 LBP 的结构特征下选择合适的酶进行反应,才能有针对性的降解 LBP。同时,针对复合型结构 LBP 或糖肽的降解可能还需要多种酶的协同反应才能实现。

4.3.2 微生物降解 微生物降解是指利用细菌、真菌等分解利用各类多糖,实现多糖的生物转化。目前微生物降解包括液体发酵 (liquid fermentation, LF)、固体发酵 (solid-state fermentation, SF) 和半固体发酵 (semi-solid fermentation, SSF) 3 类,其中 LF 是目前实验室最常用的方法。研究表明,微生物发酵降解多糖机制主要涉及酶、有机酸及自由基 3 个方面^[103]。多种真菌及细菌被报道对多糖具有降解能力如酵母菌、曲霉菌、芽孢杆菌及肠道菌如拟杆菌、乳酸菌、厚壁菌及双歧杆菌等。尤其是肠道内的拟杆菌,其用于降解聚糖的基因超过 20%,其中多形拟杆菌基因组显示其可能存在 226 种糖基水解酶和 15 种多糖裂解酶,有着最全面的多糖降解酶^[104]。这些特点使拟杆菌可以降解各类复杂的聚糖如果胶、AGs、木聚糖等。LBP 的微生物降解产物受其发酵形式、培养条件、底物和微生物种类等的影响,如 Cao 等^[105]利用拟杆菌属 10 种菌种混合发酵 LBP,以 LBP-3 作为唯一碳源,观察到其含量明显下降,利用单菌发酵发现普通拟杆菌与粪拟杆菌是导致 LBP-3 含量下降的主要菌种。口服 LBP 发挥其生物活性可能与肠道菌群的降解有关,如 Zhou 等^[106]利用异硫氰酸荧光素标记 LBP-4,研究其在大鼠体内的吸收和粪便排泄情况,发现其通过肠道菌群发酵降解成低相对分子质量片段后被吸收利用,而其原型形式很难被机体吸收。由此可见,生物降解法能够反映多糖被人体肠道微生物利用的情况,具有高度专一性,未来研究应多关注该类多糖降解技术,明确肠道菌群降解多糖的过程和机制,在肠道中发挥作用的具体降解产

物结构形式等。

4.4 LBP 降解产物

多糖降解根据降解程度可以分为完全降解和部分降解,多糖部分降解产物主要包括相对分子质量降低的多糖片段和低聚糖,完全降解则主要生成单糖。若反应发生在体内,部分单糖、低聚糖将被微生物通过糖酵解及磷酸戊糖等途径生成短链脂肪酸等。表 2 总结了目前报道的 LBP 降解产物结构类型,多数 LBP 经过降解后相对分子质量、结构虽然发生改变,但其生物活性得到保留甚至增强,只有 2 个案例研究表明枸杞 AGs 降解生成的低聚糖的免疫活性降低^[100,102]。因此,一定相对分子质量的 LBP 可能是发挥活性的基础,如 Guo 等^[86]比较了不同相对分子质量 LBP 的免疫活性,发现中等相对分子质量 ($1 \times 10^5 \sim 3 \times 10^5$) 的 LBP 其免疫活性最强,而当相对分子质量 $< 1 \times 10^4$ 时,其免疫活性降低;Feng 等^[110]同样发现相对分子质量 $> 1 \times 10^4$ 的 LBP 能够显著增强 RAW264.7 细胞活力并诱导细胞极化,而相对分子质量 $< 1 \times 10^4$ 部分作用则很弱。此外,当多糖降解生成最终产物如短链脂肪酸时,具有维持肠道健康^[111]、改善认知^[112]、调节免疫^[113]等生物活性,对维持机体健康具有重要作用。但由于 LBP 的降解尚处于起步研究阶段,尤其是人体内的多糖代谢过程复杂,而糖类结构又难以像小分子化合物一样能通过特征吸收峰或结构被常规液相、液质手段等检测。因此,未来应开发共性的多糖降解技术,特别是模拟多糖体内降解的方法,实现多糖可控降解,从而获得不同结构片段,并综合利用多糖、寡糖、单糖、短链脂肪酸等可能的多糖降解产物检测分析手段,共同探讨多糖发挥药效的物质基础。

5 结语与展望

从枸杞中提取 LBP 作为有效成分进行开发已成为研究热点,不仅包括 LBP 的提取工艺、结构鉴定、活性评价,还包括活性与结构的关系研究、体内药效物质基础研究等。本文归纳总结了 LBP 的提取和分离纯化方法、结构类型和特征、LBP 活性、LBP 降解方法、降解产物及产物活性等内容,更加清晰和全面地呈现了 LBP 的研究现状。

LBP 具有多种生物活性,但多糖相对分子质量大、聚合度高、结构复杂、黏度高且溶解性差,导致其生物利用度很低,难以穿越细胞膜进入生物体内发挥活性作用。因此,LBP 的体内药效物质基

表2 枸杞多糖降解方法及其降解产物

Table 2 Degradation methods and products of LBPs

底物	降解方法	产物	活性变化	文献
阿拉伯半乳聚糖蛋白	酶解+部分酸水解	阿拉伯半乳聚糖、聚合度 2~8 低聚半乳糖	阿拉伯半乳聚糖免疫活性增强; 低聚糖部分免疫活性降低	100
阿拉伯半乳聚糖	酸水解、酶解	酸水解: 半乳聚糖、聚合度 2~7 寡糖; 酶解: 不含(1→5)-Ara 的阿拉伯半乳聚糖	除寡糖外免疫活性均增强	102
枸杞多糖	酸水解、酶解	酶解: 蛋白含量降低的多糖	不同降解产物抗氧化能力均增强	101
枸杞多糖	部分酸水解	聚合度 2~4 酸性低聚和部分单糖	—	59
枸杞多糖	部分酸水解	单糖	—	107
RG-I	酸水解	RG-I 主链或侧链的多糖片段	抗早期老痴呆活性被保留	90
枸杞多糖	酸水解	—	相对分子量越低, 其抗氧化活性越强	91
枸杞多糖	自由基降解	聚合度 14 的低聚糖	存在抗氧化活性且高于维生素 C	97
酸性杂多糖	自由基降解(抗坏血酸诱导)	多糖片段	内源性矿物质的可及性增强	94
枸杞多糖	自由基降解(抗坏血酸诱导)	多糖片段	抗凝血、抗血小板活性增强	95
阿拉伯半乳聚糖	微生物发酵	聚合度 2~11 的低聚阿拉伯糖、低聚半乳糖、鼠李半乳低聚糖和阿拉伯半乳低聚糖	—	105
枸杞多糖	微生物发酵	多糖片段、短链脂肪酸	调节肠道菌群	106
枸杞多糖	模拟消化	富含葡萄糖的多糖片段	免疫活性被保留	86
枸杞多糖	模拟消化	肽、多酚、多糖片段、低聚糖	抗氧化活性增强	87
枸杞多糖	模拟消化+体外发酵	短链脂肪酸	—	108
枸杞多糖	模拟消化+体外发酵	模拟消化: 少量多糖片段; 体外发酵: 低聚糖、单糖、短链脂肪酸	—	109

础、构效关系一直是枸杞研究的重点与难点。虽然已有 40 余种具有生物活性的 LBPs 结构被报道, 但是对于 LBPs 构效关系研究仍处于起步阶段。LBPs 作为一个大分子化合物很难像小分子成分直接被吸收入血发挥作用, 更多的是经过消化道的胃酸、酶和肠道的微生物降解成为寡糖或单糖发挥作用。因此, LBPs 的降解产物有可能是发挥作用的体内药效物质基础。在未来, 或许可以在体外采用酸水解、酶解、肠道微生物降解的“仿生降解”策略, 通过研究多糖降解形成的寡糖片段的结构和活性, 从而明确 LBPs 的体内活性形式。而得到结构明确的活性寡糖片段, 既可以阐明 LBPs 在体内的药效物质基础, 又可以反过来通过重组寡糖结构片段, 推测 LBPs 在体内的原生多糖结构, 同时, 挖掘并制备高活性产物并进一步开发成糖类药物, 可以大大的减少不同人群口服多糖时由于个体差异而导致的代谢产物差异最终导致的药效差异, 保证其对不同个体的有效性。“仿生降解”LBPs 挖掘高活性片段还存在诸多挑战, 但其对 LBPs 的结构分析、构效关系及体内药效物质基础研究具有重大意义和价值, 是多糖领域研究努力的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 邓清月, 吕芳, 董英, 等. 枸杞多糖中医药研究概况: 文献计量学分析 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2852-2862.
- [2] 张佳玲, 刘谦, 陈奕, 等. 多源数据融合与驱动背景下枸杞科学协作与热点前沿知识图谱构建及可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8165-8179.
- [3] 罗群, 金红宇, 杨建波, 等. 枸杞子功效主治、临床应用及现代药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2427-2433.
- [4] Hao W, Wang S F, Zhao J, et al. Effects of extraction methods on immunology activity and chemical profiles of *Lycium barbarum* polysaccharides [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 185: 113219.
- [5] Yue H, Yuan L, Zhang W W, et al. Macrophage responses to the physical burden of cell-sized particles [J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(3): 393-400.
- [6] Zhou S Y, Rahman A, Li J H, et al. Extraction methods affect the structure of goji (*Lycium barbarum*) polysaccharides [J]. *Molecules*, 2020, 25(4): 936.
- [7] Liu Z G, Dang J, Wang Q L, et al. Optimization of polysaccharides from *Lycium ruthenicum* fruit using RSM and its anti-oxidant activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013,

- 61: 127-134.
- [8] Liu Y, Gong G L, Zhang J, *et al.* Response surface optimization of ultrasound-assisted enzymatic extraction polysaccharides from *Lycium barbarum* [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 110: 278-284.
- [9] Wang Z W, Sun Q R, Fang J X, *et al.* The anti-aging activity of *Lycium barbarum* polysaccharide extracted by yeast fermentation: *In vivo* and *in vitro* studies [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 209(Pt B): 2032-2041.
- [10] Wu X Y, Li R C, Zhao Y J, *et al.* Separation of polysaccharides from *Spirulina platensis* by HSCCC with ethanol-ammonium sulfate ATPS and their antioxidant activities [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 173: 465-472.
- [11] Tao L, Zhang J W, Lan W F, *et al.* Polysaccharide decolorization: Methods, principles of action, structural and functional characterization, and limitations of current research [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2023, 138: 284-296.
- [12] Liu H H, Fan Y L, Wang W H, *et al.* Polysaccharides from *Lycium barbarum* leaves: Isolation, characterization and splenocyte proliferation activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 51(4): 417-422.
- [13] Huang C, Yao R Y, Zhu Z K, *et al.* A pectic polysaccharide from water decoction of Xinjiang *Lycium barbarum* fruit protects against intestinal endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 130: 508-514.
- [14] Ke M, Zhang X J, Han Z H, *et al.* Extraction, purification of *Lycium barbarum* polysaccharides and bioactivity of purified fraction [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 86(1): 136-141.
- [15] Tang H L, Chen C, Wang S K, *et al.* Biochemical analysis and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 77: 235-242.
- [16] Lv X P, Wang C J, Cheng Y, *et al.* Isolation and structural characterization of a polysaccharide LRP4-A from *Lycium ruthenicum* Murr. [J]. *Carbohydr Res*, 2013, 365: 20-25.
- [17] Gong G P, Dang T T, Deng Y N, *et al.* Physicochemical properties and biological activities of polysaccharides from *Lycium barbarum* prepared by fractional precipitation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 611-618.
- [18] Feng Y Q, Song Y T, Zhou J, *et al.* Recent progress of *Lycium barbarum* polysaccharides on intestinal microbiota, microbial metabolites and health: A review [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(10): 2917-2940.
- [19] Zhang M, Tang X L, Wang F, *et al.* Characterization of *Lycium barbarum* polysaccharide and its effect on human hepatoma cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 61: 270-275.
- [20] 田庚元, 王晨, 冯宇澄. 枸杞子糖蛋白的分离纯化、物化性质及糖肽键特征 [J]. *生物化学与生物物理学报*, 1995, 27(2): 201-206.
- [21] 段昌令, 王乃利, 姚新生, 等. 枸杞子活性多糖的研究 [J]. *药学学报*, 2001, 36(3): 196-199.
- [22] Liu W, Liu Y M, Zhu R, *et al.* Structure characterization, chemical and enzymatic degradation, and chain conformation of an acidic polysaccharide from *Lycium barbarum* L. [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 147: 114-124.
- [23] Yao R Y, Huang C, Chen X F, *et al.* Two complement fixing pectic polysaccharides from pedicel of *Lycium barbarum* L. promote cellular antioxidant defense [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 356-363.
- [24] Liu J F, Li Y C, Pu Q S, *et al.* A polysaccharide from *Lycium barbarum* L.: Structure and protective effects against oxidative stress and high-glucose-induced apoptosis in ARPE-19 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 201: 111-120.
- [25] Zhou L S, Liao W F, Zeng H, *et al.* A pectin from fruits of *Lycium barbarum* L. decreases β -amyloid peptide production through modulating APP processing [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 201: 65-74.
- [26] 黄琳娟, 林颖, 田庚元, 等. 枸杞子中免疫活性成分的分离、纯化及物理化学性质的研究 [J]. *药学学报*, 1998, 33(7): 33-37.
- [27] Huang L J, Tian G Y, Ji G Z. Structure elucidation of glycan of glycoconjugate LbGp3 isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 1999, 1(4): 259-267.
- [28] 齐春会, 黄琳娟, 张永祥, 等. 枸杞糖缀合物及糖链的化学结构与免疫活性 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001, 15(3): 185-189.
- [29] Redgwell R J, Curti D, Wang J K, *et al.* Cell wall polysaccharides of Chinese Wolfberry (*Lycium barbarum*): Part 1. Characterisation of soluble and insoluble polymer fractions [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 84(4): 1344-1349.
- [30] Redgwell R J, Curti D, Wang J K, *et al.* Cell wall polysaccharides of Chinese Wolfberry (*Lycium barbarum*): Part 2. Characterisation of Arabinogalactan-proteins [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 84(3): 1075-1083.
- [31] Yuan Y F, Wang Y B, Jiang Y M, *et al.* Structure identification of a polysaccharide purified from *Lycium barbarum* fruit [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 82: 696-701.

- [32] Gong G P, Fan J B, Sun Y J, *et al.* Isolation, structural characterization, and antioxidativity of polysaccharide LBLP5-A from *Lycium barbarum* leaves [J]. *Process Biochem*, 2016, 51(2): 314-324.
- [33] Wu J X, Chen T, Wan F Q, *et al.* Structural characterization of a polysaccharide from *Lycium barbarum* and its neuroprotective effect against β -amyloid peptide neurotoxicity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 176: 352-363.
- [34] Huang W Q, Zhao M W, Wang X Y, *et al.* Revisiting the structure of Arabinogalactan from *Lycium barbarum* and the impact of its side chain on anti-ageing activity [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 286: 119282.
- [35] Yang Y, Chang Y F, Wu Y, *et al.* A homogeneous polysaccharide from *Lycium barbarum*: Structural characterizations, anti-obesity effects and impacts on gut microbiota [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 2074-2087.
- [36] Zhou L S, Huang L L, Yue H, *et al.* Structure analysis of a heteropolysaccharide from fruits of *Lycium barbarum* L. and anti-angiogenic activity of its sulfated derivative [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 108: 47-55.
- [37] Zhu J, Liu W, Yu J P, *et al.* Characterization and hypoglycemic effect of a polysaccharide extracted from the fruit of *Lycium barbarum* L. [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 98(1): 8-16.
- [38] Zhang F, Zhang X, Guo S, *et al.* An acidic heteropolysaccharide from *Lycii fructus*: Purification, characterization, neurotrophic and neuroprotective activities *in vitro* [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 249: 116894.
- [39] Zhang F, Zhang X, Gu Y T, *et al.* Hepatoprotection of *Lycii fructus* polysaccharide against oxidative stress in hepatocytes and larval zebrafish [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3923625.
- [40] Zhang S H, He F, Chen X, *et al.* Isolation and structural characterization of a pectin from *Lycium ruthenicum* Murr. and its anti-pancreatic ductal adenocarcinoma cell activity [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 223: 115104.
- [41] Peng Q, Xu Q S, Yin H, *et al.* Characterization of an immunologically active pectin from the fruits of *Lycium ruthenicum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 69-75.
- [42] Liu Y, Gong G P, Sun Y J, *et al.* Isolation, structural characterization, and immunological activity of a polysaccharide LRLP4-A from the leaves of *Lycium ruthenicum* [J]. *J Carbohydr Chem*, 2016, 35(1): 40-56.
- [43] Wang S Q, Liu B, Liu S, *et al.* Structural features of an acidic polysaccharide with the potential of promoting osteoblast differentiation from *Lycium ruthenicum* Murr. [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(16): 2249-2254.
- [44] Zhou L S, Liao W F, Chen X, *et al.* An Arabinogalactan from fruits of *Lycium barbarum* L. inhibits production and aggregation of $A\beta_{42}$ [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 195: 643-651.
- [45] Peng Q, Lv X P, Xu Q S, *et al.* Isolation and structural characterization of the polysaccharide LRGP1 from *Lycium ruthenicum* [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(1): 95-101.
- [46] Peng Q, Song J J, Lv X P, *et al.* Structural characterization of an Arabinogalactan-protein from the fruits of *Lycium ruthenicum* [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(37): 9424-9429.
- [47] He F, Zhang S H, Li Y N, *et al.* The structure elucidation of novel Arabinogalactan LRP1-S2 against pancreatic cancer cells growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267: 118172.
- [48] Gan L, Zhang S H, Liu Q, *et al.* A polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* upregulates cytokine expression in human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 471(3): 217-222.
- [49] Liang X F, Liu M Q, Wei Y, *et al.* Structural characteristics and structure-activity relationship of four polysaccharides from *Lycii fructus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 5): 127256.
- [50] Gu J Y, Lin L Z, Zhao M M. Highly branched rhamnogalacturonan-I type pectin from wolfberry: Purification, characterization, and structure-prebiotic/immunomodulatory activity relationship [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(24): 14022-14034.
- [51] 徐惠平, 施松善, 金红英, 等. 枸杞多糖 LBP-II-b 的分离与结构表征 [J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(1): 74-76.
- [52] Zhang F, Zhang X, Liang X F, *et al.* Defensing against oxidative stress in *Caenorhabditis elegans* of a polysaccharide LFP-05S from *Lycii fructus* [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 289: 119433.
- [53] Li J, Li B, Geng P, *et al.* Ultrasonic degradation kinetics and rheological profiles of a food polysaccharide (konjac glucomannan) in water [J]. *Food Hydrocoll*, 2017, 70: 14-19.
- [54] Zhu X H, Zhang H L, Yan H, *et al.* Kinetics of degradation of *Lycium barbarum* polysaccharide by ultrasonication [J]. *J Polym Sci B Polym Phys*, 2010, 48(5): 509-513.
- [55] Liu D, Tang W, Yin J Y, *et al.* Monosaccharide composition analysis of polysaccharides from natural sources: Hydrolysis condition and detection method development

- [J]. *Food Hydrocoll*, 2021, 116: 106641.
- [56] 吕晓鹏. 黑果枸杞多糖的分离纯化与结构表征研究 [D]. 西安: 西北大学, 2012.
- [57] 周立爽. 枸杞多糖的结构鉴定及其生物活性研究 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2018.
- [58] 赵春久, 李荣芷, 何云庆, 等. 枸杞多糖的化学研究 [J]. 北京医科大学学报, 1997, 29(3): 231-232.
- [59] 席璟睿, 张懿琳, 吴梦琪, 等. 基于化学计量学的枸杞多糖部分酸水解产物 PMP-HPLC 指纹图谱 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(18): 268-275.
- [60] Ding H, Yang P, Zhang X H, *et al.* Efficacy of pretreatment with *Lycium barbarum* polysaccharide in various doses in influencing splenic immunity and prognosis of sepsis in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9508603.
- [61] Zhang X R, Li Y J, Cheng J P, *et al.* Immune activities comparison of polysaccharide and polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 65: 441-445.
- [62] Wang J, Gao H Y, Xie Y, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide alleviates dextran sodium sulfate-induced inflammatory bowel disease by regulating M₁/M₂ macrophage polarization via the STAT1 and STAT6 pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1044576.
- [63] Wang W, Liu M X, Wang Y, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide promotes maturation of dendritic cell via Notch signaling and strengthens dendritic cell mediated T lymphocyte cytotoxicity on colon cancer cell CT26-WT [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 2305683.
- [64] Chen Z S, Tan B K H, Chan S H. Activation of T lymphocytes by polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(12): 1663-1671.
- [65] Chen W W, Cheng X, Chen J Z, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides prevent memory and neurogenesis impairments in scopolamine-treated rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88076.
- [66] Zheng X M, Wang J Y, Bi F C, *et al.* Protective effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on ovariectomy-induced cognition reduction in aging mice [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 121.
- [67] Hu X Y, Qu Y D, Chu Q B, *et al.* Investigation of the neuroprotective effects of *Lycium barbarum* water extract in apoptotic cells and Alzheimer's disease mice [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3599-3606.
- [68] Kou L, Du M Z, Zhang C P, *et al.* Polysaccharide purified from *Lycium barbarum* protects differentiated PC12 cells against L-Glu-induced toxicity via the mitochondria-associated pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 5533-5540.
- [69] 夏宇, 王小欢, 韩美华, 等. 以枸杞多糖为载体的紫杉醇纳米粒的制备及治疗乳腺癌的研究 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 5812-5821.
- [70] Mao F, Xiao B X, Jiang Z, *et al.* Anticancer effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on colon cancer cells involves G₀/G₁ phase arrest [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(1): 121-126.
- [71] Miao Y, Xiao B X, Jiang Z, *et al.* Growth inhibition and cell-cycle arrest of human gastric cancer cells by *Lycium barbarum* polysaccharide [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(3): 785-790.
- [72] Shen L L, Du G. *Lycium barbarum* polysaccharide stimulates proliferation of MCF-7 cells by the ERK pathway [J]. *Life Sci*, 2012, 91(9/10): 353-357.
- [73] Wang H, Li Y S, Liu J F, *et al.* Hepatoprotective effect of crude polysaccharide isolated from *Lycium barbarum* L. against alcohol-induced oxidative damage involves Nrf2 signaling [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(12): 6528-6538.
- [74] Zhu S, Li X, Dang B R, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide protects HaCaT cells from PM_{2.5}-induced apoptosis via inhibiting oxidative stress, ER stress and autophagy [J]. *Redox Rep*, 2022, 27(1): 32-44.
- [75] Jiang S J, Xiao X, Li J, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide-glycoprotein ameliorates ionizing radiation-induced epithelial injury by regulating oxidative stress and ferroptosis via the Nrf2 pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 204: 84-94.
- [76] Zhou J, Pang H, Li W B, *et al.* Effects of *Lycium barbarum* polysaccharides on apoptosis, cellular adhesion, and oxidative damage in bone marrow mononuclear cells of mice exposed to ionizing radiation injury [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 4147879.
- [77] Zheng Y, Pang X, Zhu X X, *et al.* *Lycium barbarum* mitigates radiation injury via regulation of the immune function, gut microbiota, and related metabolites [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 139: 111654.
- [78] Hu J L, Wang C Q, Li Q, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide ameliorates radiation-induced brain injury by regulating gut microbiota [J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2023, 10(1): 42-51.
- [79] Gao L L, Ma J M, Fan Y N, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide combined with aerobic exercise ameliorated nonalcoholic fatty liver disease through restoring gut microbiota, intestinal barrier and inhibiting hepatic inflammation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183:

- 1379-1392.
- [80] Ni W H, Gao T T, Wang H L, *et al.* Anti-fatigue activity of polysaccharides from the fruits of four Tibetan plateau indigenous medicinal plants [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(2): 529-535.
- [81] Shi S, Feng J X, Liang Y M, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide-iron (III) chelate as peroxidase mimics for total antioxidant capacity assay of fruit and vegetable food [J]. *Foods*, 2021, 10(11): 2800.
- [82] Ma Q Y, Zhai R H, Xie X Q, *et al.* Hypoglycemic effects of *Lycium barbarum* polysaccharide in type 2 diabetes mellitus mice via modulating gut microbiota [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 916271.
- [83] Hifney A F, Fawzy M A, Abdel-Gawad K M, *et al.* Upgrading the antioxidant properties of fucoidan and alginate from *Cystoseira trinodis* by fungal fermentation or enzymatic pretreatment of the seaweed biomass [J]. *Food Chem*, 2018, 269: 387-395.
- [84] Tian W N, Dai L W, Lu S M, *et al.* Effect of *Bacillus* sp. DU-106 fermentation on *Dendrobium officinale* polysaccharide: Structure and immunoregulatory activities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 135: 1034-1042.
- [85] Ai Z Y, You Y, Li W C, *et al.* Enhanced uronic acid content, antioxidant, and anti-inflammatory activities of polysaccharides from ginseng fermented by *Saccharomyces cerevisiae* GIW-1 [J]. *J Food Process Preserv*, 2020, 44(11): e14885
- [86] Guo Y Z, Zhao X R, Xiao S Q, *et al.* Impact of molecular weight and gastrointestinal digestion on the immunomodulatory effects of *Lycium barbarum* polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 274(Pt 2): 133500.
- [87] Zeng W J, Chen L L, Li Y P, *et al.* The effect of *in vitro* digestion on the chemical and antioxidant properties of *Lycium barbarum* polysaccharides [J]. *Food Hydrocoll*, 2023, 139: 108507.
- [88] Sutar R S, Rathod V K. Ultrasound assisted enzymatic degradation of diclofenac sodium: Optimization of process parameters and kinetics [J]. *J Water Process Eng*, 2016, 9: e1-e6.
- [89] Chen X W, Qi Y J, Zhu C H, *et al.* Effect of ultrasound on the properties and antioxidant activity of hawthorn pectin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131: 273-281.
- [90] 曾晖, 杨纯历, 靳灿, 等. 枸杞多糖 LBP1C-2 靶向钾离子通道 β 亚基-2 活性结构域的探索 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(5): 1182-1191.
- [91] 李丹丹. 枸杞多糖的提取及其水解物的研究 [D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2014.
- [92] Dai Y J, Shao C F, Piao Y G, *et al.* The mechanism for cleavage of three typical glucosidic bonds induced by hydroxyl free radical [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 178: 34-40.
- [93] 彭谦, 周鹏程, 徐同成, 等. H_2O_2 降解多糖的作用机制及降解产物构效关系研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(19): 353-360.
- [94] Wang M Z, Wang J, Fu L L, *et al.* Degradation of polysaccharides from *Lycium barbarum* L. leaves improves bioaccessibility and gastrointestinal transport of endogenous minerals [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 143: 76-84.
- [95] Lin S Z, Al-Wraikat M, Niu L R, *et al.* Degradation enhances the anticoagulant and antiplatelet activities of polysaccharides from *Lycium barbarum* L. leaves [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 133: 674-682.
- [96] 王斌强. 基于枸杞、怀牛膝均一多糖多元指纹图谱的质量控制体系建立 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [97] Jiang L F. Preparation and antioxidant activity of *Lycium barbarum* oligosaccharides [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 99: 646-648.
- [98] 张民, 张声华. 枸杞多糖的制备及其结构研究 [J]. 食品研究与开发, 2007, 28(7): 68-71.
- [99] Zhang Q, Lv X L, Wu T, *et al.* Composition of *Lycium barbarum* polysaccharides and their apoptosis-inducing effect on human hepatoma SMMC-7721 cells [J]. *Food Nutr Res*, 2015, 59: 28696.
- [100] 王博. 枸杞糖复合物 LbGp4 的降解及其活性寡糖片断的初步探究 [D]. 西安: 西北大学, 2011.
- [101] 刘锐, 邬许晨, 史春悦, 等. 枸杞多糖及其水解产物的抗氧化活性研究 [J]. 中国果菜, 2014, 34(4): 1-7.
- [102] Peng Q, Liu H, Lei H J, *et al.* Relationship between structure and immunological activity of an Arabinogalactan from *Lycium ruthenicum* [J]. *Food Chem*, 2016, 194: 595-600.
- [103] Liu S, Hu J L, Zhong Y D, *et al.* A review: Effects of microbial fermentation on the structure and bioactivity of polysaccharides in plant-based foods [J]. *Food Chem*, 2024, 440: 137453.
- [104] Xu J, Mahowald M A, Ley R E, *et al.* Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine [J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(7): e156.
- [105] Cao C, Wang L L, Zhang X Q, *et al.* Interaction between Bacteroidetes species in the fermentation of *Lycium barbarum* Arabinogalactan [J]. *Food Chem*, 2023, 409: 135288.
- [106] Zhou W T, Kan X H, Dong W, *et al.* *In vivo* absorption and fecal excretion of polysaccharides from the fruits of

- Lycium barbarum* L. in rats through fluorescence labeling [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278(Pt 1): 134613.
- [107] 王斌强, 文畅, 苏娟, 等. 基于 Needs 甲基化法枸杞多糖指纹图谱的建立 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(5): 1162-1171.
- [108] Zhou W T, Yan Y M, Mi J, *et al.* Simulated digestion and fermentation *in vitro* by human gut microbiota of polysaccharides from bee collected pollen of Chinese wolfberry [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(4): 898-907.
- [109] An X, Sun S, Sun J S, *et al.* Different regulatory effects of *Lycium barbarum* polysaccharide components on gut microbiota *in vivo* and *in vitro* [J]. *Food Biosci*, 2024, 61: 104643.
- [110] Feng L, Xiao X, Liu J, *et al.* Immunomodulatory effects of *Lycium barbarum* polysaccharide extract and its uptake behaviors at the cellular level [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1351.
- [111] Lewis K, Lutgendorff F, Phan V, *et al.* Enhanced translocation of bacteria across metabolically stressed epithelia is reduced by butyrate [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(7): 1138-1148.
- [112] Shi H L, Ge X, Ma X, *et al.* A fiber-deprived diet causes cognitive impairment and hippocampal microglia-mediated synaptic loss through the gut microbiota and metabolites [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 223.
- [113] Maslowski K M, Vieira A T, Ng A, *et al.* Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43 [J]. *Nature*, 2009, 461(7268): 1282-1286.

[责任编辑 赵慧亮]