

党参多糖的制备技术、结构特征、生物活性及其药动学研究进展

王 燕^{1,2}, 徐红颖³, 高 洁¹, 问娟娟¹, 张 强^{4*}, 彭修娟^{1,2*}

1. 陕西国际商贸学院医药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 中药质量评价与控制陕西省高校工程研究中心, 陕西 咸阳 712046

3. 内蒙古化工职业学院, 内蒙古 呼和浩特 010010

4. 陕西理工大学化学与环境科学学院, 陕西 汉中 723001

摘 要: 党参 *Codonopsis Radix* 为桔梗科植物党参 *C. pilosula*、素花党参 *C. pilosula* var. *modesta* 与川党参 *C. tangshen* 的干燥根, 属药食同源植物。党参作为典型的补益类中药, 具有悠久的药用历史, 在临床应用上广泛。党参多糖是党参中最重要的活性化合物之一, 具有抗肿瘤、增强免疫、抗炎、抗氧化、神经保护、肝保护、抗骨质疏松、抗肥胖、促进伤口愈合、肺保护、抗衰老以及其他等多种生物活性, 已经成为党参药材开发应用研究的热点, 具有很高的药用价值和经济价值。综述了近 3 年来国内外对党参多糖制备技术、结构特征、生物活性及其作用机制和药代动力学研究进展, 以期对党参多糖在工业制药和功能性食品领域的深入研究与开发奠定理论基础。

关键词: 党参多糖; 制备技术; 结构特征; 生物活性; 药动学; 潜在机制

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)07-2617-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.034

Research progress on preparation technologies, structural features, bioactivities, and pharmacokinetics of *Codonopsis pilosula* polysaccharide

WANG Yan^{1,2}, XU Hongying³, GAO Jie¹, WEN Juanjuan¹, ZHANG Qiang⁴, PENG Xiujuan^{1,2}

1. School of Medicine, Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xianyang 712046, China

2. Shaanxi Provincial University Engineering Research Center for Quality Evaluation and Control of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

3. Inner Mongolia Vocational College of Chemical Engineering, Hohhot 010010, China

4. School of Chemical and Environmental Sciences, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723001, China

Abstract: The Chinese herb Dangshen (*Codonopsis Radix*), which is the dried root of *C. codonopsis*, *C. pilosula* var. *modesta* and *C. tangshen*, which belongs to food and medicine homology herb in family Campanulaceae. As a typical tonic Chinese medicine, *Codonopsis Radix* has a long medicinal history and is widely used in clinic. *C. pilosula* polysaccharides (CPPs) are one of the most important and most representative active compounds in *Codonopsis Radix*, which exhibits diverse bioactivities such as anti-tumor, immune enhancement, anti-inflammation, anti-oxidant, neuroprotection, hepatoprotection, anti-osteoporosis, anti-obesity, wound healing promotion, lung protection, anti-aging and other activities. It has become a hot spot in the development and application of *Codonopsis Radix*, and has high medicinal and economic value. In this paper, the preparation technologies, structural characteristics, bioactivities, mechanism of action and pharmacokinetics of CPPs at home and abroad in the past three years were reviewed, in order to lay a theoretical foundation for further research and development of CPPs in the field of industrial pharmaceutical and functional food.

Key words: *Codonopsis pilosula* polysaccharides; preparation technologies; structural features; bioactivities; pharmacokinetics; potential mechanism

收稿日期: 2024-11-17

基金项目: 陕西省科技计划项目 (2021ZDLSF04-09); 陕西国际商贸院校级课题 (SMXY202217)

作者简介: 王 燕, 硕士, 副教授, 从事中药活性物质筛选及中药质量控制研究。E-mail: wangyan20091029@163.com

*通信作者: 张 强, 博士, 教授, 从事中药活性成分结构修饰及活性评价研究。E-mail: zhangqiang22@sntu.edu.cn

彭修娟, 硕士, 教授, 从事中药活性物质筛选及中药质量控制研究。E-mail: 610348434@qq.com

党参来源桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.、素花党参 *C. pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen 与川党参 *C. tangshen* Oliv. 的干燥根, 主产于甘肃、山西和四川等地, 是我国传统大宗补益类和药食两用类药材, 药用历史悠久^[1-2]。在食疗领域, 其根经常被添加到茶、酒、粥和汤中, 用于养生^[3]。《神农本草经》将党参列为上品, 其口感甘甜, 药性平和, 归肺、脾经, 具有“健脾益肺、养血生精”之功效^[4-5], 临床用于脾肺气虚、食少倦怠、咳嗽虚喘、气血不足、面色萎黄、心悸气短、津伤口渴和内热消渴等证^[6-7]。植物化学和药理学研究表明, 党参包含多种化学成分, 主要含有多糖类、寡糖类、木脂素类、黄酮类、酚酸类、生物碱类、有机酸类及香豆素类等成分^[8-10], 具有多种健康促进活性, 可用于预防和治疗多种疾病, 如增强机体免疫功能^[11]、延缓衰老^[12]、抗肿瘤^[13]、改善认知功能^[14]、减轻组织炎症损伤^[15]、缓解胃肠道疾病^[16]以及减轻心血管疾病^[17]等药理作用。党参多糖 (*C. pilosula* polysaccharides, CPPs) 被认为是党参中最重要且最具代表性的活性成分之一, 具有抗肿瘤、增强免疫、抗炎、抗氧化、神经保护、肝保护、抗骨质疏松、抗肥胖、促进伤口愈合、肺保护、抗衰老以及其他等多种生物活性。因此, 本文对近 3 年来国内外有关党参多糖的提取分离技术、结构特征、生物活性和作用机制以及药动学的研究进展进行综述, 以期对党参多糖在工业制药和功能性食品领域的深入研究与开发奠定理论基础。

1 党参多糖的制备技术

目前, 水提醇沉法为党参多糖最常用的提取方法 (表 1)。提取的党参多糖需经浓缩、醇沉、脱蛋白、脱色以及膜透析等步骤得到党参多糖粗品; 党参多糖粗品继续采用凝胶柱色谱或离子交换柱色谱分离等技术, 进一步分离纯化可得到均一性党参多糖。Su 等^[18]采用 100 °C 热水提取党参药材 3 次, 每次 3 h, 上清液用 80% 乙醇沉淀, 再用 Seville 法脱蛋白, 得到党参多糖的粗品, 其得率 1.61%。近年来报道从党参中提取多糖还有其他几种新型辅助提取方法, 如超声波辅助酶法、微波辅助提取法和双水相提取法等, 在一定程度上提高了党参多糖的提取率。Ji 等^[19]采用响应面法对超声波辅助提取党参多糖的工艺参数进行了优化, 得到最佳提取工艺参数: 超声功率 370 W、液料比 33 mL/g、超声时间 81 min。在此条件下, 粗多糖得率最高 (4.86%)。

Peng 等^[20]以硒化党参多糖 (selenylation *C. pilosula* polysaccharide, Se-CPPs) 为研究对象, 采用优化的微波辅助法制备 Se-CPPs 并研究了硒的理化性质, 包括相对分子质量、粒径、价态等。结果表明, 以 0.8% 的硝酸浓度, 70 °C、90 min 的微波条件下, 合成了硒含量最高的 Se-CPPs (21.71 mg/g)。FT-IR 和 XPS 分析表明, Se 以 O-Se-O 和 O-H Se 的形式结合在多糖链上, 价态为 0 或 +4。樊振江等^[21]比较了采用超声辅助提取 (ultrasonic-assisted extraction, UAE)、超声辅助酸溶液提取 (ultrasound-assisted acid solution extraction, UAASE)、超声辅助碱溶液提取 (ultrasound-assisted lye solution extraction, UALSE) 和超声辅助盐溶液提取 (ultrasonicassisted salt solution extraction, UASSE) 共 4 种方法提取 CPPs。结果显示 UALSE 所提的 CPPs 提取率较高 (4.55%), 且 4 种方法所提党参多糖具有相似的官能团特征、不同的形貌特征, 均含有少量蛋白质。Lu 等^[22]首次采用高效、快速的双水相法提取 CPPs。采用单因素法研究结合响应面法得到最佳工艺条件为: 硫酸铵浓度 17%、乙醇浓度 30%、萃取温度 40 °C 和 pH 值 6。在此条件下, CPPs 得率高达 31.57%, 在多糖提取率方面取得了重大突破。以上研究党参多糖的提取纯化方法为党参多糖的进一步研究提供了强大的助力。

2 党参多糖的结构特征

对多糖的结构特征解析极其重要, 因多糖结构的多样性直接决定其生物活性的强弱, 多糖的结构特征对深入研究多糖生物活性具有重大意义。目前, 对于 CPPs 结构表征主要包括单糖组成、相对分子质量、糖链结构、糖苷键链接类型以及糖苷键构型等。近年来从党参药材分离纯化出的多糖种类较少 (表 1), 且现有的方法并不能很好地对其进行结构分析, 从而对其精确结构或高级结构表征还不完善, 有待进一步研究。

2.1 党参多糖的单糖组成

党参多糖的单糖组成丰富, 主要以葡萄糖 (glucose, Glc)、半乳糖 (galactose, Gal)、果糖 (fructose, Fru) 和半乳糖醛酸 (galacturonic acid, GalA) 为主, 还含有少量的阿拉伯糖 (arabinose, Ara)、甘露糖 (mannose, Man)、岩藻糖 (fucose, Fuc)、鼠李糖 (rhamnose, Rha) 和核糖 (ribose, Rib) 等 (表 1)。Ma 等^[23]从党参中分离并纯化得到一个均质纯多糖 (CPP-1), 采用气相色谱-质谱联用

表 1 党参多糖的结构特征

Table 1 Structural characteristics of CPPs

多糖名称	性质	提取、分离和纯化步骤	相对分子质量	单糖组成及物质的量比	结构特征	结构表征方法	文献
CPP-1	中性糖	热水提取, DEAE-52 色谱柱纯化	4.89×10^3	Ara : Glc : Fru = 0.76 : 1.00 : 29.72	主链由 $\rightarrow 1$ -Fru $\rightarrow$ (2 $\rightarrow$ Fru $\rightarrow$ (1 $\rightarrow$ and Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基组成, 其结构为 α -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ [2]- β -D-Fru $\rightarrow$ (1 $\rightarrow$ 2)- β -D-Fru $\rightarrow$ (1) ₂₆ $\rightarrow$ 2)- β -D-Fru	HPSEC-MALLS-RID、UV、FT-IR、GC-MS 和 NMR	23
CPPs-D1N1	中性糖	水提醇沉, DEAE 色谱柱纯化	5.98×10^3	Fru : Glc = 97.28 : 2.72	主链由 $\rightarrow 1$ - β -D-Fru $\rightarrow$ (2 $\rightarrow$ 单元和若干 Fru $\rightarrow$ (2 $\rightarrow$ 键组成	SEC-MALLS-RI、HPAEC、FT-IR、UV、GC-MS 和 NMR	24
CPPS-I	中性糖	水提醇沉, 超滤, Sephadex G-100 色谱柱纯化	5.70×10^5	Man : Rib : GlcA : Glc : Gal = 7.15 : 1.36 : 1.78 : 78.41 : 9.03	含有吡喃糖的 α 型葡聚糖	GPC、HPLC、FT-IR 和 NMR	25
CPPS-II	中性糖	水提醇沉, 超滤, Sephadex G-100 色谱柱纯化	9.80×10^5	Man : GlcA : Glc : Gal : Xyl = 7.77 : 2.82 : 83.47 : 3.64 : 1.85	含有吡喃糖的 α 型葡聚糖	GPC、HPLC、FT-IR 和 NMR	25
CPPS-III	中性糖	水提醇沉, 超滤, Sephadex G-100 色谱柱纯化	3.30×10^6	Man : GalA : Glc = 43.40 : 30.69 : 18.96	含有吡喃糖的 α 型葡聚糖	GPC、HPLC、FT-IR 和 NMR	25
CPP 2-4	中性糖	双水相系统提取, DEAE-52 色谱柱纯化	3.90×10^7	Glc	α -1,6-葡聚糖	HPGPC、HPLC、UV、FT-IR 和 NMR	22
CPP-A-1	中性糖	热水回流提取, Sephadex G-200 色谱柱纯化	9.42×10^3	Fru : Glc : Ara = 0.912 : 0.077 : 0.011	结构为 $\rightarrow$ (2- β -D-Fru $\rightarrow$ 1) _n $\rightarrow$ (n $\approx$ 46-47)	FT-IR、GC-MS 和 NMR	26
CPP-1	中性糖	水提醇沉, DEAE-52 色谱柱纯化	2.80×10^3	Man : Glc : Gal : Ara = 51.69 : 34.34 : 8.08	糖苷链接类型为(1 $\rightarrow$)-Glc 残基、((1 $\rightarrow$ 3)-Glc 残基、(1 $\rightarrow$ 4)-Gal 残基、(1 $\rightarrow$ 2,3,4)-Glc 残基、(1 $\rightarrow$)-Man 残基、(1 $\rightarrow$ 3,4)-Glc 残基和(1 $\rightarrow$)-Ara 残基	HPLC、GC-MS、HPGPC-ELSD、FT-IR 和 NMR	18
CLRP-1	酸性糖	水提醇沉, DEAE-Sepharose 离子交换色谱柱纯化	1.59×10^4	Ara : Rha : Fuc : Xyl : Man : Gal : GlcA : GalA = 0.8 : 2.4 : 7.4 : 7.5 : 2.0 : 66.7	CLRP-1 为果胶多糖, 主要由 1,4-链半乳糖醛酸和长均半乳糖醛酸区组成。阿拉伯半乳糖 I 型和阿拉伯半乳糖 II 型以侧链形式呈现	HPSEC-MALLS-RID、GC-MS 和 NMR	27
CLSP-1	酸性	水提醇沉, DEAE-Sepharose 离子交换色谱柱纯化	2.64×10^4	Ara : Rha : Gal : GalA = 8.0 : 77.0	CLSP-1 为果胶多糖, 主要由 1,4-链半乳糖醛酸和长均半乳糖醛酸区组成。阿拉伯半乳糖 I 型和阿拉伯半乳糖 II 型以侧链形式呈现	HPSEC-MALLS-RID、GC-MS 和 NMR	27
cCPPs	中性糖	超声波辅助提取, Sephadex-G ₂₅ 色谱柱纯化	4.23×10^3	Fru : Glc = 93.14 : 6.86	以(2 $\rightarrow$ 1)- β -D-Fru $\rightarrow$ 和(1 $\rightarrow$)- α -D-Glcp 为骨架的糖醛酸, 支链为(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-Fru	HPGPC、HPLC、GC-MS 和 NMR	19
CPPs	中性糖	水提醇沉, DEAE-Sepharose 离子交换色谱柱纯化	9.70×10^5	Man : Glc : Xyl = 5.8 : 1.9 : 1.0	—	HPGPC 和 HPLC	28
CPPs	中性糖	水提醇沉, DEAE-52 色谱柱纯化	2.94×10^4	Rha : Ara : Gal : Glc : GalA = 24.67 : 10.11 : 10.31 : 51.10	—	SEC-MALLS-RI	31

HPSEC-MALLS-RID-高效体积排阻色谱-多角度激光光散射-示差折光检测联用技术; FT-IR-傅里叶变换红外光谱法; UV-紫外-可见光谱法; NMR-核磁共振; SEC-MALLS-RI-体积排阻色谱-多角度激光光散射-示差折光检测联用技术; HPAEC-高效阴离子交换色谱; GPC-凝胶渗透色谱; HPGPC-高效凝胶渗透色谱法; GC-MS-气相色谱。

HPSEC-MALLS-RID-high-performance size-exclusion chromatography coupled with multi-angle laser light scattering and refractive index detection; FT-IR-Fourier transform infrared spectroscopy; UV-Ultraviolet-Visible spectroscopy; NMR-nuclear magnetic resonance; SEC-MALLS-RI-size-exclusion chromatography-multi-angle laser light scattering-refractive index detection; HPAEC-high-performance anion-exchange chromatography; GPC-gel permeation chromatography; HPGPC-high-performance gel permeation chromatograph; GC-MS-gas chromatography-mass spectrometry.

法 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 解析其单糖组成, 结果表明 CPP-1 主要含有 Fru 和 Glc, 以及少量 Ara, 其物质的量比为 29.72 : 1.00 : 0.76。一个具有免疫增强活性的中性多糖 (CPPs-D1N1) 从党参中纯化得到, 采用高效阴离子交换色谱 (high performance anion-exchange chromatography, HPAEC) 分析表明 CPPs-D1N1 由 Fru 和 Glc 组成, 摩尔比为 97.28 : 2.72^[24]。Li 等^[25]采用水提醇沉法

从党参中分离纯化得到 3 个具有肿瘤抑制活性的水溶性多糖 (CPPS-I、CPPS-II 和 CPPS-III), 采用 HPLC 分析表明, CPPS-I 由 Man、Rib、GlcA、Glc 和 Gal 组成, 物质的量比为 7.15 : 1.36 : 1.78 : 78.41 : 9.03, CPPS-II 由 Man、GlcA、Glc、Gal 和 Xyl 组成, 物质的量比为 7.77 : 2.82 : 83.47 : 3.64 : 1.85, CPPS-III 由 Man、GalA 和 Glc 组成, 摩尔比为 43.40 : 30.69 : 18.96。Meng 等^[26]从党参根中分离纯

化得到一个具有抗肝纤维化活性的多糖 (CPP-A-1), 采用离子交换色谱分析表明 CPP-A-1 主要由 Glc 和 Fru 组成, 并含有少量的 Ara, 其摩尔比为 0.912 : 0.077 : 0.011。

2.2 党参多糖的相对分子质量

多糖相对分子质量的测定, 可以了解关于党参多糖结构的重要信息, 包括多糖分子大小、聚合程度和分子链的结构等^[8]。近年来, 从党参根中分离得到的均一多糖相对分子质量的主要分布在 $2.80 \times 10^3 \sim 3.90 \times 10^7$ (表 1)。Liu 等^[25]从党参根中分离纯化得到 3 个水溶性多糖 (CPPS-I、CPPS-II 和 CPPS-III), 采用凝胶渗透色谱系统测得其平均相对分子质量分别为 5.70×10^5 、 9.80×10^5 和 3.30×10^6 。Ma 等^[23]从党参中分离纯化得到一个具有抗非酒精性脂肪肝病的中性同源多糖 (CPP-1), 采用高效凝胶排阻色谱-示差折光检测-多角度激光散射检测器 (high-performance size exclusion chromatography linked to a refractive index detector and a multi-angle laser light scattering system, HPSEC-RID-MALLS) 测得 CPP-1 的平均相对分子质量为 4.89×10^3 。Rong 等^[24]从党参中纯化得到 1 个具有免疫增强活性的中性同源多糖 (CPPs-D1N1), 通过 HPAEC 分析测得 CPPs-D1N1 的平均相对分子质量为 5.98×10^3 。Liu 等^[27]从党参根中分离出 1 个具有抗氧化活性的党参多糖 (CPPs), 采用高效凝胶渗透色谱法 (high-performance gel permeation chromatography, HPGPC) 测得 CPPs 的平均相对分子质量为 9.70×10^5 。Liu 等^[23]从党参根中纯化出 1 个具有抗炎活性的 CPPs, 通过 HPSEC-RID-MALLS 测得其平均相对分子质量为 2.94×10^4 。

2.3 党参多糖的结构特征

目前对 CPPs 的结构解析多数仅停留在对其单糖组成、相对分子质量和糖苷键构型等层面的结构表征上, 只有少部分研究报道了 CPPs 完整的糖链重复单位结构。一个均质纯多糖 (CPP-1) 从党参根中分离得到。甲基化结果分析表明, CPP-1 由 $\rightarrow 1$ -Fru α -(2 $\rightarrow$, Fru α -(1 $\rightarrow$ 和 Glc α -(1 $\rightarrow$ 残基组成。结合核磁共振结果证实 CPP-1 的结构为 α -D-Glc α -(1 $\rightarrow$ [2]- β -D-Fru α -(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-Fru α -(1 $\rightarrow$ 26 $\rightarrow$ 2)- β -D-Fru α ^[23]。一个名为 CPP-1 的均质多糖从党参根中分离纯化得到。甲基化结果分析表明, CPP-1 的主要糖苷连锁类型为 $\rightarrow 1$ -linked-Glc、 $\rightarrow 1$ -linked-Glc、 $\rightarrow 1$ -linked-Gal 残基、 $\rightarrow 1$ -linked-Glc 残基、 $\rightarrow 1$ -

linked-Man 残基、 $\rightarrow 1$ -linked-Glc 残基和 $\rightarrow 1$ -linked-Ara 残基^[18]。Rong 等^[24]从党参根中分离纯化得到一个中性多糖 (CPPs-D1N1), 结构分析表明, CPPs-D1N1 主链由 $\rightarrow 1$ - β -D-Fru α -(2 $\rightarrow$ 单元和若干 β -D-Fru α -(2 $\rightarrow$ 键组成。Li 等^[28]采用离子交换色谱法和凝胶过滤色谱法分别从党参的根和地上部分纯化得到两个酸性多糖 (CLRP-1 和 CLSP-1), 结构分析结果表明, CLRP-1 和 CLSP-1 均为果胶多糖, 主链主要由 1,4-链半乳糖醛酸和长均半乳糖醛酸区组成, CLRP-1 和 CLSP-1 侧链主要以阿拉伯半乳糖 I 型和阿拉伯半乳糖 II 型形式呈现。Ji 等^[29]采用超声辅助提取法从党参根中分离纯化出一个水溶性多糖 (cCPPs), 结构分析表明, CPPs 主链是一种以 $\rightarrow 1$ - β -D-Fru α 和 $\rightarrow 1$ - α -D-Glc α 为骨架的糖醛酸, 以 $\rightarrow 6$ - β -D-Fru α 为支链。刘子琴等^[30]采用液料比 8 mL/g 和 pH 9.77 的 0.1 mol/L 的 Tris-HCl 缓冲液, 在 39 °C 水浴提取纯化得到了 3 个不同相对分子质量的党参糖蛋白 (*C. pilosula* glycoprotein, CPG), 采用紫外光谱、红外光谱、圆二色谱及扫描电子显微镜的结果均表明 CPG、CPG1 和 CPG2 为 O-糖肽键链接的糖蛋白。

3 党参多糖的生物活性及其潜在机制

3.1 抗肿瘤活性

Li 等^[25]从党参中得到 3 种不同分子量的水溶性多糖 CPPS-I、CPPS-II 和 CPPS-III, 于体内外实验评价其抗肿瘤活性。结果表明, CPPs 均表现出显著的抗肿瘤活性, 其肿瘤抑制率依次为 CPPS-II > CPPS-I > CPPS-III。CPPS-II 在高浓度时抑制率最高, 且能增强巨噬细胞一氧化氮 (nitric oxide, NO) 分泌。体内实验显示 CPPS-II 能增加免疫系统调节中 M1/M2 比值, 且 CPPS-II + 阿霉素 (doxorubicin, DOX) 的肿瘤抑制效果显著优于 DOX 单药治疗, 提示 CPPS-II + DOX 在调节免疫系统功能和 DOX 直接杀伤肿瘤能力方面发挥协同增效作用。因此, CPPS-II 有望成为一种有效的癌症治疗或辅助治疗手段^[25]。Huang 等^[29]研究表明, CPPs 能明显抑制非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) A549 细胞存活率, 诱导细胞凋亡、促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18) 释放、激活核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和积累活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。而且, CPPs 能显著抑制 A549 细胞肿瘤移植小鼠的肿瘤生长, 诱导

细胞凋亡,促进 IL-1 β 和 IL-18 的释放。体外和体内研究均证实, CPPs 通过触发核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)/炎性半胱天冬蛋白酶的底物 (gasdermin D, GSDMD) 依赖性细胞焦亡进而抑制 NSCLC 进展,为 CPPs 治疗肺癌提供了有价值的见解。Fan 等^[32]发现,党参葡聚糖 (*C. pilosula* glucofructan, CPG) 能显著抑制小鼠肿瘤生长,提高白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α) 水平,增强 β 细胞介导的体液免疫和免疫细胞介导的细胞免疫,阻滞细胞在 G₀/G₁ 期诱导 S₁₈₀ 细胞凋亡,这可能与白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 信号通路有关。这些数据可能有助于提高对体液免疫和细胞免疫在抗肿瘤免疫反应中的作用的理。最新研究发现,从模拟消化党参中提取的糖肽 (*C. pilosula* glycopeptide, CPGP) 在转录和脂质代谢水平上调节 M2 样肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAM) 向 M1 表型极化,通过促进 CPGP 与 Toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2) 的结合调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路,其中磷脂酰胆碱和二酰基甘油代谢物之间的相互转化可能是 CPGP 调节 M2 样 TAM 向 M1 表型转化的中心反应^[33]。

Zhao 等^[34]以 CPPs 为原料制备了新型氢乙醇物理凝胶 (CPP-based gel, CPP-G) 并以亲水紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 和亲水 DOX 为代表药物,评价其对乳腺癌细胞株 4T1 和 MCF-7 细胞的协同抑瘤作用。结果发现 CPP-G 与所选模型药物对乳腺癌细胞株 4T1 和 MCF-7 细胞具有显著的协同抑制作用,其中 PTX@CPP1-G 对 4T1 和 MCF-7 细胞的 IC₅₀ 分别为 40.1 μ g/mL 和 24.7 μ g/mL, PTX-DOX@CPP1-G 对 4T1 和 MCF-7 细胞的 IC₅₀ 分别为 16.7、8.8 μ g/mL。Hu 等^[35]研究党参菊粉型果聚糖 (inulin fructan from *C. pilosula*, CPW1) 稳定的硒纳米粒子 (selenium nanoparticles, SeNPs) 即 CPW1-Se 的抗肝癌活性,结果发现 CPW1-Se 对 Huh-7 和 HepG2 细胞具有选择性的肿瘤毒性,具有较强的抗增殖和促凋亡活性,而不会抑制人类正常细胞活力,提示 CPW1-Se 在肝癌化学预防中具有很强的应用潜力。

3.2 免疫增强活性

在环磷酸腺苷诱导的小鼠免疫抑制模型中, CPPs-D1N1 可调节血清中免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 和 IgM、细胞因子 (IL-2、IL-6 和 TNF- α) 以及脾脏和胸腺指数。CPPs-D1N1 还可修复免疫缺陷小鼠肠道菌群紊乱,特别是在调节丁酸菌群方面具有重要作用^[24]。Sun 等^[36]通过静电作用将壳聚糖 (chitosan, CS) 与氧化石墨烯 (graphene oxide, GO) 结合制备 CS-GO 纳米材料,并以 CS 为载体将 CPPs 装载到 CS-GO 上制备 CS-GO-CPPs,进一步检测其对 RAW264.7 免疫功能的影响。结果发现 CS-GO-CPP 能显著促进 RAW264.7 细胞的吞噬活性,提高 NO 含量、促进白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 和 IFN- γ 分泌以及共刺激因子 CD40、CD86 和 F4/80 的表达,其机制与激活 NF- κ B 信号通路,诱导 NF- κ B p65 核易位有关。CPPs 还可通过刺激 RAW264.7 巨噬细胞 NO 的产生和细胞因子 (IL-6 和 TNF- α) 的分泌而增强免疫调节功能,且呈剂量相关性,提示 CPPs 有潜力在食品工业中用作营养膳食化合物和天然免疫刺激剂补充剂^[19]。王炯蓉等^[37]研究发现, CPPs 能通过提高免疫器官指数、肠道内小肠派氏结 (peyer's patches, PPs) 的数量,调节 T 淋巴细胞亚群、IgA 以及细胞因子水平,具有促进和恢复肠道黏膜免疫功能的作用。Fu 等^[38]报道了从粗 CPPs 分离出的 4 个组分 (CPW、CPS0.2、CPS0.5、CPS1) 并研究其结构与免疫调节活性之间的关系。结果表明,4 个组分 (CPW、CPS0.2、CPS0.5、CPS1) 在单糖组成、链构象、相对 fenzizhil 和聚集状态都不同,其免疫调节作用也因结构的不同而不同。其中,较高的葡萄糖含量、较大的颗粒尺寸以及延长的链构象可能是 CPPs 具有较好免疫增强作用的关键因素,而多糖的单糖组合差异可能导致其抗炎或促炎活性发生变化,为 CPPs 的构效关系研究提供理论依据。

3.3 抗炎活性

Zhou 等^[39-40]研究表明,在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 NCM460 细胞中,菊粉型果聚糖 CP-A 能显著减少细胞 ROS、TNF- α 、NO 和 IL-6 水平,增加 IL-4 和 IL-10 水平,上调 Claudin-1、ZO-1 和 occludin 蛋白的表达。体内结果表明,CP-A 能有效改善硫酸葡聚糖钠 (dextran sodium sulfate, DSS) 诱导的结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 小鼠的疾病活动指数 (disease activity

index, DAI), 减少结肠缩短, 减轻氧化应激水平, 激活自噬 (LC3B、P62、Beclin-1 和 ATG5), 并增强结肠 Claudin-1 和 ZO-1 的表达, 从而有助于修复 UC 小鼠肠上皮屏障功能。而通过自噬抑制剂氯喹抑制自噬逆转了 CP-A 对体内结肠炎的保护作用, 提示 CP-A 对 UC 小鼠的治疗作用可能与激活自噬介导的 NLRP3 炎性小体失活来减轻肠道炎症。在三硝基苯磺酸 (trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS) 诱导的 UC 大鼠模型中, CP-A 能有效减少结肠宏观损伤、DAI、组织病理学评分、炎症以及细胞间黏附分子 (P-selectin 和 ICAM-1) 的表达, 其机制可能与抑制雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)/P70 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 信号通路的激活密切相关。因此, 菊粉型果聚糖 CP-A 有可能成为治疗 UC 的有前景的候选药物, 为治疗 UC 提供了一种新的方法, 并为 CP-A 的未来发展提供了理论基础。此外, CPP 2-4 能明显抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 NO 释放, 具有一定抗炎作用^[22]。Zhou 等^[31]研究发现, CPPs 通过调节肠道菌群和短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFA)/G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPR)/NLRP3 通路, 提高 Firmicutes 与 Bacteroidetes 的比例, 上调 *ligilactobacillus*、*Akkermansia*、*Faecalibaculum* 和 *Odoribacter* 等有益菌的丰度, 促进了乙酸和丁酸的释放, 进而减轻 DSS 诱导的小鼠结肠炎, 使 CPPs 成为结肠炎治疗的有希望的候选药物。

3.4 抗氧化活性

Li 等^[28]分别从党参的根和地上部分纯化了 2 个酸性多糖 CLRP-1 和 CLSP-1 并评价其体外抗氧化活性。结果表明, CLRP-1 和 CLSP-1 均能增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 活性, 减少丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量, 明显提高 IPEC-J2 细胞的活力。CLRP-1 和 CLSP-1 通过调控持久期形成蛋白-16 (dauer formation-16, DAF-16) 转录因子的核定位, 诱导抗氧化酶活性, 降低 ROS 和 MDA 含量, 从而提高秀丽隐杆线虫的抗氧化能力, 提示 CLRP-1 和 CLSP-1 可以作为潜在的抗氧化剂。Lu 等^[22]分离并纯化了一个均质多糖 CPP 2-4 并评价了其体外抗氧化和抗炎活性, 发现 CPP 2-4 能清除 DPPH 自由基, IC_{50} 为 0.105 mg/mL, FRAP 和

ABTS 结果表明, CPP 2-4 具有较强的抗氧化活性, 且呈剂量依赖性。Peng 等^[20]以微波辅助提取法合成 Se-CPPs 并评估其抗氧化活性、胃肠道条件下硒的释放机制及对 HT-29 细胞活力的影响。结果表明, 硒化不仅增强了 CPPs 的抗氧化活性, 而且使 Se-CPPs 在模拟胃消化中具有较强的硒释放能力。此外, 硒化修饰有效降低 Na_2SeO_3 的毒性, 提高 CPPs 的活性, 为合成具有优良功能性质的硒多糖提供了有价值的方法学指导。Liu 等^[27]发现 CPPs 能明显抑制分别由 CCl_4 、 H_2O_2 和 $FeSO_4/Vc$ 诱导的小鼠肝脏脂质过氧化, 且呈现一定的剂量依赖性。Qin 等^[41]研究发现, 在转染 miR-221 和抑制剂的小鼠模型中, sCPPS5 能明显促进 SOD 和 CAT 的表达, 激活 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (kelch like epichlorohydrin related protein-1, Keap1)-核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路, 减少 MDA 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 含量、降低线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 以及抑制细胞凋亡和 caspase-3 活性。与此一致, sCPPS5 有可能增强抗氧化酶的表达, 激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路对 H_2O_2 诱导 RAW246.7 细胞的氧化应激损伤具有保护作用。CPPs 还能明显改善慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜损伤, 抑制氧化应激、炎症反应和细胞凋亡, 其机制可能与激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路有关^[42]。此外, 詹梦茹等^[43]发现 CPPs 具有良好的美白活性, 对酪氨酸酶单酚酶和二酚酶的 IC_{50} 值分别为 3.20、7.96 g/L, 与美白剂苯乙基间苯二酚的抑制作用相当, 具有很好的保湿性, 为开发具有美白、保湿补水等功能的天然绿色美容产品提供参考依据, 进一步开拓具有天然成分的化妆品市场, 也可对党参植物资源的开发与利用提供参考。

3.5 神经保护活性

Yang 等^[44]研究发现, 在 β -淀粉样蛋白 25-35 (amyloid beta 25-35, A β 25-35) 诱导的 PC12 细胞中, CPPs 通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 信号通路, 增加受损细胞的存活率、抑制细胞凋亡、降低活性氧含量和增加抗氧化酶活性进而发挥神经保护作用。Chen 等^[45]研究了鱼藤酮对小鼠脑类器官基

因组表观遗传修饰和生理活性的影响以及 CPPs 的保护作用。结果发现鱼藤酮明显损伤了小鼠脑类器官的亚细胞器,促进小鼠脑类器官中小脑锌指蛋白 4 (Zinc finger protein of the cerebellum 4, *Zic4*)、磷酸葡萄糖变位酶 5 (phosphoglucosmutase 5, *Pgm5*) 和钙调素结合转录激活因子 1 (calmodulin binding transcription activator 1, *camta1*) 基因体的高甲基化修饰。而 CPPs 处理显著降低小鼠脑类器官鱼藤酮的细胞毒性,促进细胞周期进程,增加 GSH 的活性,显著诱导 *Zic4*、*Pgm5* 和 *Camta1* 基因体的去甲基化修饰,促进 *Zic4* 和 *Pgm5* 的高表达,提示 CPPs 可能通过下调 *Zic4*/*Pgm5*/*Camta1* 轴基因体 DNA 甲基化修饰减轻鱼藤酮诱导的小鼠脑类器官死亡。最新研究发现, CPPs 可能通过抑制 β 淀粉样蛋白生成,而 β -位点淀粉样前体蛋白切割酶 1 (β -site APP cleaving enzyme 1, *BACE1*) 是阿尔茨海默病 (alzheimer's disease, AD) β 淀粉样蛋白沉积理论中的一种关键酶,且 CPPs 与 *BACE1* 具有较强的亲和力和,提示 CPPs 可能开发成为 AD 的潜在抑制剂,为 AD 创新疗法发展提供理论基础^[46]。此外, CPPs 还可抑制炎症及氧化应激反应,减轻神经组织及脑组织损伤,抑制 HSV-1 病毒复制,其机制可能与激活 PI3K/AKT/糖原合成酶激酶 3 β 型 (glycogen synthase kinase 3 β , *GSK3 β*) 通路有关^[47]。综上可知, CPPs 可能在天然药物、制药和食品工业领域作为神经保护制剂。

3.6 肝保护活性

Meng 等^[26]分离并纯化了一个中性多糖 CPP-A-1 并评价了其肝保护活性,结果表明 CPP-A-1 能明显抑制 TGF- β 1 激活的人肝星状细胞株 LX-2 的增殖并诱导细胞凋亡。在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中, CPP-A-1 可能通过抑制 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, *TLR4*)/NF- κ B 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/SMAD 家族成员 3 (SMAD family member 3, *Smad3*) 信号通路,减轻肝细胞损伤、提高肝脏抗氧化酶活性和缓解肝脏炎症反应发挥抗肝纤维损伤,这为 CPP-A-1 作为治疗肝纤维化的潜在药物提供了新的机制认识。Ma 等^[23]研究表明,在油酸诱导的 AML12 肝细胞脂肪损伤模型中, CPP-1 被证明能明显提高 SOD 和 CAT 抗氧化酶的活性,降低 MDA 的含量,从而保护细胞免受氧化损伤。在高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)

小鼠模型中, CPP-1 被发现能显著降低 NAFLD 小鼠的体重、肝脏指数和体脂指数,减轻肝脏损伤程度,显著改善肝脏功能,提示 CPP-1 应该是治疗 NAFLD 的潜在候选者。Nie 等^[48]研究表明 CPPs 能明显降低链脲佐菌素 (sterigmatocystin, *STC*) 诱导的小鼠肝指数、减轻肝脏病理学改变及降低肝损伤相关分子如天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, *AST*)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, *ALT*)、LDH 和白蛋白 (Albumin, *ALB*) 的含量。此外, CPPs 还可通过缓解肝脏炎症和氧化应激、抑制肝细胞凋亡、调节脂质代谢和肠道微生物群的多样性和丰富性来减轻 *STC* 诱导的小鼠肝损伤。综上,以上研究不仅为理解 *STC* 的肝毒性和 CPPs 对 *STC* 诱导的肝损伤的保护作用提供了新的理论基础,也为 CPPs 在食品、保健品和医学领域的应用提供了新视角。

3.7 抗骨质疏松活性

Liu 等^[49]研究发现, CPPs 能明显改善双侧卵巢切除术诱导的骨质疏松大鼠的骨质流失。在原代大鼠骨髓间充质干细胞中, CPPs 不仅能增加碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, *ALP*) 活性,促进成骨分化分子如 RUNT 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, *RUNX2*)、(collagen I, *COL I*)、*ALP* 和细胞骨桥蛋白 (osteopontin, *OPN*) 等 mRNA 和蛋白表达增强成骨分化,而且可以减少脂质积累以及同时下调成脂分化分子如 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , *PPAR γ*) 和 (CCAAT-element-binding protein, *C/EBP α*) 等 mRNA 和蛋白表达水平抑制成脂分化,呈现明显的浓度相关性。CPPs 能显著增加 Wnt/ β -catenin 通路核心蛋白 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达,提示 CPPs 可能通过激活 β -catenin 促进大鼠骨髓干细胞的成骨分化并抑制脂肪形成分化发挥抗骨质疏松活性。以上发现提示 CPPs 可作为骨骼健康的功能性食品,在预防和治疗骨质疏松症方面具有很大的潜力。但是,由于 CPPs 在预防和治疗骨质疏松症的功能性食品的证据有限且不足。因此,需要进一步的研究来证实 CPPs 对骨质疏松的有益作用,并探讨其预防骨质疏松的机制。

3.8 抗肥胖活性

Su 等^[18]采用水提醇沉法从党参根中纯化了一个均一性多糖 CPP-1 并研究其抗肥胖活性。结果发现, CPP-1 能显著抑制高脂诱导的肥胖小鼠的体质

量增加,改善肥胖引起的糖代谢紊乱,减轻胰岛素抵抗,改善脂质代谢作用,提示 CPP-1 具有治疗肥胖的潜力。此外,Bai 等^[50]研究发现,党参寡糖(*C. pilosula* oligosaccharides, CPOs)能降低高脂诱导的肥胖小鼠体质量和脂肪积累,改善糖耐量,抑制促炎因子分泌,减轻巨噬细胞浸润,调节肠道菌群组成,提高肠道有益菌 *Muribaculaceae*、*Alistipes* 和 *Clostridium* 的丰度,降低有害菌 *Rikenella*、*Enterobacteriaceae*、*Collinsella* 和 *Megasphaera* 的丰度。代谢组学结果表明 CPO 发挥抗肥胖的生物学功能主要与色氨酸和胆汁酸代谢有关,提示 CPO 能改善高脂诱导的肥胖和肥胖相关的代谢紊乱,可以作为一种新型的肠道菌群调节剂来预防高脂引起的肠道生态失调。

3.9 促进伤口愈合活性

Wang 等^[51]以海藻酸钠、Ca²⁺离子与粗 CPNP 共混制备了 CPNP 微胶囊并评价其对大鼠背部创伤模型的创面愈合能力。结果表明,CPNP 微胶囊能明显减轻损伤皮肤红肿、出血、感染、渗出、炎症细胞浸润及皮肤病理学改变。CPNP 微胶囊能有效抑制受损皮肤促炎因子表达,增加谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、T-AOC、脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)和胶原纤维的含量,上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和微小核糖核酸 21(microRNAs, miRNA21)表达,提示 CPNP 微胶囊可将 CPNP 控释至创面,从而发挥较好的抗菌、抗炎和皮肤创面修复作用。同样的,Yang 等^[52]制备的党参多糖微囊(*C. pilosula* polysaccharides microcapsules, CPPM)也能提高创面愈合速度,促进新生血管形成和成纤维细胞增殖,其伤口愈合机制可能与增加肉芽组织中羟脯氨酸含量,抑制脂质过氧化,提高 VEGF 和 miRNA-21 基因的表达有密切关系。

3.10 肺保护活性

Gong 等^[53]发现,CPPs 不仅能抑制大肠杆菌感染的巨噬细胞 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌,抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38MAPK 和 NF- κ B p65 的磷酸化,而且能增强巨噬细胞的细菌吞噬和胞内杀伤活性。体内实验表明,CPPs 能减少肺组织损伤标志物如透明质酸结合蛋白 2(hyaluronan acid-binding protein 2, HABP2)和高迁移率族蛋白 1(high-mobility group box protein 1, HMGB1)和促炎细胞因子(TNF- α 、

IL-1 β 和 IL-6)和趋化因子(RANTES)的产生,从而减轻 LPS 和大肠杆菌诱导的小鼠急性肺损伤,提示 CPPs 可能是一种治疗急性肺损伤的潜在药物。

3.11 抗衰老活性

衰老是导致人体生理功能逐渐恶化和丧失,导致发病率和死亡率增加的生物过程,与衰老有关的疾病是一个严重威胁公众健康的重大问题。Zhou 等^[54]研究发现,CPP-1 可以对自然衰老小鼠的肠道和肝脏的衰老应激发挥修复作用,包括减轻炎症和氧化损伤。CPP-1 可以改善肠道微生物群组成,修复肠道屏障,以上作用的发挥可能与通过影响与肠道微生物群相关的肠-肝轴来调节肝脏的脂质代谢和修复肝细胞损伤有密切关系。提示 CPP-1 通过调节肠道菌群相关的肠-肝轴来预防和减轻衰老小鼠肠道和肝脏的氧化应激和炎症反应,从而延缓衰老。因此,可利用党参多糖的抗衰老作用,开发保健品、化妆品应用于市场。

3.12 其他生物活性

此外,Cao 等^[55]发现 CPPs 能通过调整能量代谢和修复肠道菌群失调而对番泻叶诱导的脾虚证小鼠具有补益健脾作用。Wang 等^[56]发现 CPPs 可以通过提高 T-AOC 活性降低 MDA 含量,抑制脂质过氧化,能明显提高绵羊精子在 4 °C 条件下保存后精子的前向活力和精子复苏率,改善线粒体膜完整性,有利于精子的保存。Chen 等^[57]研究发现黄芪多糖(*Astragalus* polysaccharides, APS)联合 CPPs 通过调控 miR-92a-1-5p/CCR7 轴,抑制细胞凋亡,上调 Bcl-2 表达,下调 Bax、Bim 和 miR-92a-1-5p mRNA 的表达,提高胎盘滋养细胞的活力。最新研究发现,CPPs 能明显抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞的增殖、阻滞细胞周期进程、促进细胞凋亡和抑制成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)相关蛋白表达,其机制与抑制 PI3K/AKT 信号通路的激活有关^[58]。因此,CPPs 有可能成为瘢痕疙瘩的潜在治疗药物,并且可以作为一种新的治疗方向应用于临床。综上,CPPs 的生物活性及其潜在分子机制见图 1。

4 党参多糖的药动学研究

药动学在新药临床前研究中起着重要的作用,可以帮助解候选药物的代谢特性,从而指导临床应用,保证疗效,减少不良反应,是临床前和临床研究的重要组成部分^[59]。药动学研究提供给药后药物浓度-时间曲线的定量信息,有助于了解药物的吸收、分布、代谢和排泄等过程^[60]。目前,国内外

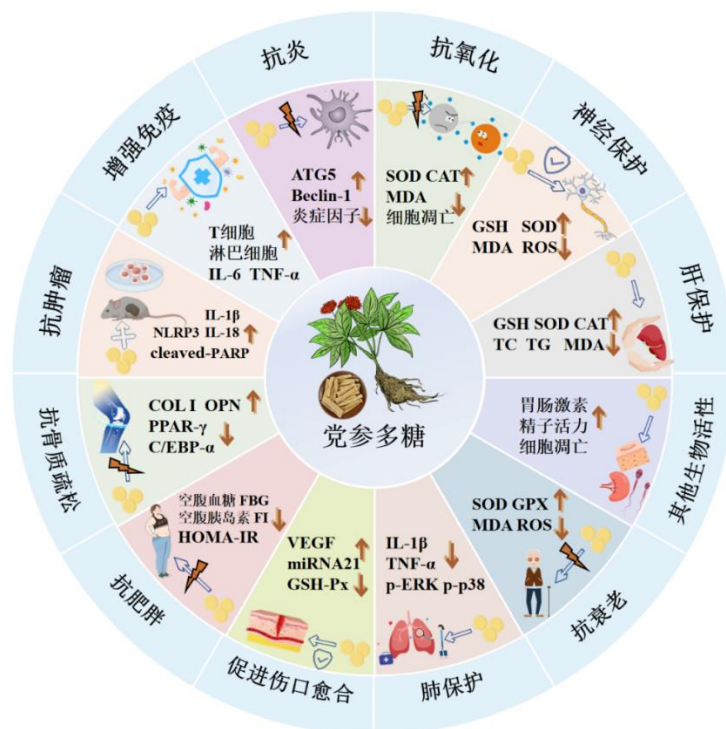


图 1 党参多糖各种生物活性及其潜在作用机制示意图

Fig. 1 Schematic representation of various biological activities and underlying mechanism of action of CPPs

对于 CPPs 的研究主要集中在提取纯化、结构表征以及生物活性等方面,很少涉及 CPPs 的药动学及其机制研究。然而,多糖的药动学研究不仅有利于揭示药理药效机制,也是多糖类创新药物研发的必经之路。Guo 等^[61]采用异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记党参根中菊粉型果聚糖 CPA (FITC-labeled CPA, FCPA), 通过对小鼠尾 iv 和 ig 给药 FCPA, 发现 FCPA 经口服后可迅速进入血液循环,时间曲线下面积呈剂量依赖性增加,且 $t_{1/2}$ 和 MRT 更长,但是生物利用度低。值得注意的是,FCPA 口服后在肾脏组织分布最高,说明 FCPA 不能迅速从体内排出,吸收后的 FCPA 在肾脏中有一定的蓄积。而经静脉给药后,FCPA 主要分布在胃、脾和肾,提示为了将 FCPA 靶向递送到上述组织,静脉给药可能是比较合适的给药方式。研究结果为 CPA 的药理作用提供了有益的见解,同时对 CPA 口服制剂的开发和应用具有重要意义。

5 结语与展望

党参作为一种传统的补益类中药,市场需求量大。党参也是药食同源传统名贵中药材,2020 年国家卫生健康委员会提出对党参等 9 种物质开展按照传统既是食品又是中药材的物质生产经营试点工

作,使党参在保健食品、功能性食品和医药领域的健康益处而受到人们广泛关注。目前,以党参为原料开发的保健食品较多,种类丰富,有党参枸杞复合饮料^[62]、党参多糖保健醋^[63]、党参多糖口服液^[64]、党参多糖与黄芪多糖泡腾颗粒^[65]以及党参多糖片剂^[66]等。以上研究提示以党参多糖为基础研发的功能性食品具有很高经济附加值,在保健食品、功能性食品和医药领域具有广阔的应用前景。未来的研究应充分挖掘党参的潜在功能并开发相应产品,以迎合市场需求。

尽管国内外学者对 CPPs 进行了大量研究,但仍存在一些问题。未来对 CPPs 的研究应关注到以下几个方面:(1) CPPs 结构复杂,其单糖组成、分子量、糖苷键链接方式以及支链组成等仍不明确,缺乏对其精确结构和高级结构的解析,导致结构和活性关系研究滞后,限制 CPPs 的深入开发和利用。因此,对 CPPs 的化学结构表征,特别是具体结构的解析显得尤为重要,从而进一步明确 CPPs 高级结构和生物活性间的关系。(2) 多糖结构是其生物活性的基础,对多糖进行修饰,如硫酸化、磷酸化、羧甲基化、乙酰化、硒化和烷基化等修饰,因结构的改变或修饰可使多糖具有新的生物活性或提高其固有的生物活性。近 3 年来,仅有少数研究已成

功通过结构修饰增强了 CPPs 的生物活性。如 Peng 等研究发现 Se-CPPs 不仅可以增强 CPPs 的抗氧化, 还可以有效降低 Na_2SeO_3 的毒性^[20]。Sun 等^[36]研究表明 CS-GO-CPPs 能明显提高 CPPs 的免疫增强活性。然而, 这些结构修饰的机制仍不清楚, 并且在用于修饰的方法和过程中仍然存在缺陷。此外。其他影响多糖构效关系的因素, 如水溶性、单糖组成、相对分子质量和糖链等信息仍未有报道。因此, 后续对 CPPs 的研究应继续探索结构修饰方法, 进一步研究现有结构修饰方法的作用机制, 从而推进对 CPPs 构效关系的认识。(3) 为了扩大 CPPs 的应用范围, 未来的研究应该集中在优化多糖剂型和创新配方上, 通过将药物与合适的载体结合, 从而减少不良反应, 提高利用率, 增强靶标特异性等。综上所述, 以 CPPs 为原料的绿色保健食品在抗肿瘤、增强免疫、抗炎、抗氧化、神经保护、肝保护、抗骨质疏松、抗肥胖、促进伤口愈合、肺保护、抗衰老等方面拥有广阔的市场前景和商业价值, 可在此领域深入探索挖掘, 在功能性食品、保健品及药品领域做出贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苏圆锦, 奚佳玉, 史奇, 等. 药食同源中药党参的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54 (8): 2607-2617.
- [2] Liang W, Sun J, Bai G, *et al.* *Codonopsis Radix*: A review of resource utilisation, postharvest processing, quality assessment, and its polysaccharide composition [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1366556.
- [3] Wang Y, Wen L, Tao Z, *et al.* Cooperative effects of three preservatives on physiological quality, endophytic bacterial community and volatile organic compounds of postharvest *Codonopsis pilosula* var. *modesta* roots [J]. *J Sci Food Agr*, 2024, 104 (14): 8670-8683.
- [4] 王红燕, 陈垣, 郭凤霞, 等. 党参属种质资源多样性及可药用种质创新研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 978-988.
- [5] Wang S S, Zhang T, Wang L, *et al.* The dynamic changes in the main substances in *Codonopsis pilosula* root provide insights into the carbon flux between primary and secondary metabolism during different growth stages [J]. *Metabolites*, 2023, 13(3): 456.
- [6] 夏召弟, 马若昕, 王风云, 等. 党参免疫调节活性及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54 (13): 4334-4345.
- [7] 史奇, 陈正君, 刘雪枫, 等. 党参治疗胃溃疡的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2338-2348.
- [8] Luan F, Ji Y, Peng L, *et al.* Extraction, purification, structural characteristics and biological properties of the polysaccharides from *Codonopsis pilosula*: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 261: 117863.
- [9] 李富云, 南丽丽, 杨锡仓, 等. 党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2024, 41(5): 79-83.
- [10] Yang D, Zhang Q, Wu Z, *et al.* Research status and future focus on *Codonopsis pilosula*: A bibliometric analysis of past and present studies. *Heliyon*, 2024, 10(22): e40069.
- [11] Xia Z, Li G, Zhai Y, *et al.* Immunomodulatory effects and multi-omics analysis of *Codonopsis Pilosula* extract in septic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337: 118847.
- [12] Wang X, Kang J, Li X, *et al.* *Codonopsis pilosula* water extract delays D-galactose-induced aging of the brain in mice by activating autophagy and regulating metabolism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118016.
- [13] Wang X, Kang J, Li X, *et al.* Molecular mechanisms of *Codonopsis pilosula* in inhibiting hepatocellular carcinoma growth and metastasis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155338.
- [14] Wang J, Li Q, Chu S, *et al.* Impact of *Codonopsis* decoction on cerebral blood flow and cognitive function in rats with chronic cerebral ischemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117585.
- [15] Li F, Yang Y, Ge J, *et al.* Multi-omics revealed the mechanisms of *Codonopsis pilosula* aqueous extract in improving UC through blocking abnormal activation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117220.
- [16] Zou Y F, Li C Y, Fu Y P, *et al.* Restorative Effects of inulin from *Codonopsis pilosula* on intestinal mucosal immunity, anti-inflammatory activity and gut microbiota of immunosuppressed mice [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 786141.
- [17] Kan M, Wang J, Ming S, *et al.* Investigating the mechanism of Shengmai Yin (*Codonopsis pilosula*) in the treatment of heart failure based on network pharmacology [J]. *Comb Chem High T Scr*, 2022, 25 (13): 2191-2202.
- [18] Su Q, Huo J, Wang Y, *et al.* The Obesity amelioration effect in high-fat-diet fed mice of a homogeneous polysaccharide from *Codonopsis pilosula* [J]. *Molecules*, 2022, ;27(16): 5348.
- [19] Ji H Y, Yu J, Jiao J S, *et al.* Ultrasonic-assisted extraction of *Codonopsis pilosula* glucrofructan: Optimization, structure, and immunoregulatory activity [J]. *Nutrients*, 2022, 14(5): 927.
- [20] Peng K, Yue L, Song X, *et al.* Preparation, characterization

- and evaluation of microwave-assisted synthesized selenylation *Codonopsis pilosula* polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 273(Pt 2): 133228.
- [21] 樊振江, 孟楠, 栗亚琼, 等. 提取方法对党参多糖提取率、结构及生物活性的影响 [J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(6): 61-69.
- [22] Lu S, Gu W, Ma Q, *et al.* Extraction, structural characterization, and biological activities of a new glucan from *Codonopsis pilosula* [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4504.
- [23] Ma K, Yi X, Yang S T, *et al.* Isolation, purification, and structural characterization of polysaccharides from *Codonopsis pilosula* and its therapeutic effects on non-alcoholic fatty liver disease *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 265(Pt 2): 130988.
- [24] Rong X, Shu Q. Modulating butyric acid-producing bacterial community abundance and structure in the intestine of immunocompromised mice with neutral polysaccharides extracted from *Codonopsis pilosula* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278(Pt 3): 134959.
- [25] Li N, Xiong Y X, Ye F, *et al.* Isolation, purification, and structural characterization of polysaccharides from *Codonopsis pilosula* and their anti-tumor bioactivity by immunomodulation [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(6): 895.
- [26] Meng X, Kuang H, Wang Q, *et al.* A polysaccharide from *Codonopsis pilosula* roots attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via modulation of TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110180.
- [27] Liu M, Zhang G, Zhou K, *et al.* Structural characterization, antioxidant activity, and the effects of *Codonopsis pilosula* polysaccharides on the solubility and stability of flavonoids [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 229: 115368.
- [28] Li L X, Chen M S, Zhang Z Y, *et al.* Structural features and antioxidant activities of polysaccharides from different parts of *Codonopsis pilosula* var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 937581.
- [29] Huang S, Li Q, Song Y. *Codonopsis pilosula* polysaccharide suppresses the progression of non-small cell lung cancer by triggering NLRP3/GSDMD-dependent pyroptosis [J]. *Discov Oncol*, 2024, 15(1): 510.
- [30] 刘子琴, 王颖莉, 赵颖, 等. 党参糖蛋白的提取、纯化、结构表征及抗炎药效初步研究 [J]. 中南药学, 2024, 22(10): 2589-2595.
- [31] Zhou J, Yang Q, Wei W, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharide alleviates ulcerative colitis by modulating gut microbiota and SCFA/GPR/NLRP3 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 118928.
- [32] Fan Y, Long Y, Gong Y, *et al.* Systemic immunomodulatory effects of *Codonopsis pilosula* glucofructan on S180 solid-tumor-bearing mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15598.
- [33] Liu H, Yao M, Ren J. *Codonopsis pilosula*-derived glycopeptide dCP1 promotes the polarization of tumor-associated macrophage from M2-like to M1 phenotype [J]. *Cancer Immunol Immun*, 2024, 73(7): 128.
- [34] Zhao T, Dong S, Shao S, *et al.* Injectable hydroethanolic physical gels based on *Codonopsis pilosula* polysaccharide for sustained anticancer drug delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 230:123178.
- [35] Hu N, Gao Z, Cao P, *et al.* Uniform and disperse selenium nanoparticles stabilized by inulin fructans from *Codonopsis pilosula* and their anti-hepatoma activities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 203: 105-115.
- [36] Sun M, Ren Z, Wei T, *et al.* Preparation, characterization and immune activity of *Codonopsis pilosula* polysaccharide loaded in chitosan-graphene oxide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 1466-1475.
- [37] 王炯蓉, 张海清, 许小红, 等. 纹党多糖对小鼠肠道黏膜免疫功能的影响 [J]. 毒理学杂志, 2024, 38(4): 300-304+312.
- [38] Fu J, Chang C, Ren J, *et al.* The structure characterization of polysaccharides from *Codonopsis pilosula* and the structure-activity relationship with immune-regulation on THP-1 Cells [J]. *Chem Biodivers*, 2024, e202401167.
- [39] Zhou J, Wang J, Wang J, *et al.* An inulin-type fructan CP-A from *Codonopsis pilosula* attenuates experimental colitis in mice by promoting autophagy-mediated inactivation of NLRP3 inflammasome [J]. *Chin J Nat Medicines*, 2024, 22(3): 249-264.
- [40] Zhou J, Wang J, Li D, *et al.* An inulin-type fructan CP-A from *Codonopsis pilosula* alleviates TNBS-induced ulcerative colitis based on serum-untargeted metabolomics [J]. *Am J Physiol-Gastr L*, 2024, 326(3): 216-227.
- [41] Qin T, Sun M, Huang Y, *et al.* MiR-221 on protective oxidative induced by selenium modified *Codonopsis pilosula* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279(Pt 3): 134815.
- [42] 张然, 杨坤, 曾震军, 等. 党参多糖对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜损伤的影响 [J]. 中国药房, 2024, 35(16): 1985-1990.
- [43] 詹梦茹, 王彦斌, 康淑荷, 等. 党参多糖的大孔树脂纯化及其美白、吸湿保湿性能 [J]. 林产化学与工业, 2023, 43(3): 79-88.
- [44] Yang L, Song S, Li X, *et al.* Neuroprotective effect of *Codonopsis pilosula* polysaccharide on A β 25-35-induced

- damage in PC12 cells via the p38MAPK signaling pathways [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(9): 1231.
- [45] Chen H, Wen Y, Yu Z, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharide alleviates rotenone-induced murine brain organoids death through downregulation of gene body DNA methylation modification in the ZIC4/PGM5/CAMTA1 axis [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2024, 37: 101593.
- [46] Zhao F, Fan L, Yang J, *et al.* Heterologous expression of BACE1 and its interaction with *Codonopsis pilosula* polysaccharides and Lobetyolin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 277(Pt 2): 133440.
- [47] 黄虹, 安菊岩, 范新立. 基于 PI3K/AKT/GSK3 β 通路探讨党参多糖对 I 型单纯疱疹病毒性脑炎小鼠神经功能的影响及脑保护作用 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(23): 4347-4352.
- [48] Nie C, Lan J, Guo H, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharides (CPP) intervention alleviates sterigmatocystin (STC)-induced liver injury and gut microbiota dysbiosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 275(Pt 2): 133190.
- [49] Liu J, An J, Jiang N, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharides promote osteogenic differentiation and inhibit lipogenic differentiation of rat bone marrow stem cells by activating β -catenin [J]. *Chem-Biol Interact*, 2023, 385: 110721.
- [50] Bai R, Cui F, Li W, *et al.* *Codonopsis pilosula* oligosaccharides modulate the gut microbiota and change serum metabolomic profiles in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(15): 8143-8157.
- [51] Wang C, Zhang Y, Xue H, *et al.* Extraction kinetic model of polysaccharide from *Codonopsis pilosula* and the application of polysaccharide in wound healing [J]. *Biomed Mater*, 2022, 17(2): 025012.
- [52] Yang M, Jin Y, Yang J, *et al.* Preparation of *Codonopsis pilosula* polysaccharide microcapsules and its effect and mechanism on skin wound healing in rats [J]. *J Biomater Appl*, 2022, 36(10): 1723-1736.
- [53] Gong Z, Zhang S, Gu B, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharides attenuate *Escherichia coli*-induced acute lung injury in mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(15): 7999-8011.
- [54] Zou Y, Yan H, Li C, *et al.* A Pectic Polysaccharide from *Codonopsis pilosula* Alleviates Inflammatory Response and Oxidative Stress of Aging Mice via Modulating Intestinal Microbiota-Related Gut-Liver Axis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(9): 1781.
- [55] Cao L, Du C, Zhai X, *et al.* *Codonopsis pilosula* polysaccharide improved spleen deficiency in mice by modulating gut microbiota and energy related metabolisms [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862763.
- [56] Wang Y, Zhao Y, Chen H, *et al.* Effect of *Codonopsis pilosula* polysaccharide on the quality of sheep semen preservation at 4 °C [J]. *Anim Biosci*, 2024, 37(6): 1001-1006.
- [57] Chen Y, Yu C, Hu F, *et al.* Astragalus polysaccharides combined with *Codonopsis pilosula* polysaccharides modulates the physiological characteristics of trophoblasts via miR-92a-1-5p/CCR7 axis [J]. *Tissue Cell*, 2022, 77: 101827.
- [58] 田艳, 朱飞, 宋采滢, 等. 党参多糖通过 PI3K/AKT 信号通路抑制瘢痕疙瘩成纤维细胞增殖和诱导细胞周期阻滞的实验研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2024, 49(9): 1142-1146.
- [59] Zhai S, Wang R, Wang J, *et al.* Curcuminol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, drug delivery systems, structure-activity relationships, and potential applications [J]. *Inflammopharmacology*, 2024, 32(3): 1659-1704.
- [60] Li M, Li W, Dong Y, *et al.* Advances in metabolism pathways of theaflavins: digestion, absorption, distribution and degradation [J]. *Crit Rev Food Sci*, 2024, 1-9.
- [61] Guo Y, Shao YY, Zhao YN, *et al.* Pharmacokinetics, distribution and excretion of inulin-type fructan CPA after oral or intravenous administration to mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(7): 4130-4141.
- [62] 杜景涛, 郑贞, 陈骏, 等. 党参枸杞复合饮料的制备及其抗氧化活性研究 [J]. 保鲜与加工, 2021, 21(2): 109-115.
- [63] 秦楠, 崔政, 刘丽君, 等. 党参多糖提取工艺优化及其保健醋饮料的研制 [J]. 食品工业科技, 2018, 39(12): 210-215.
- [64] 王艳萍, 王瑞婕. 党参多糖提取工艺研究及党参多糖口服液的制备 [J]. 运城学院学报, 2021, 39(6): 22-25.
- [65] 赵曼孜, 陈惠杰, 刁磊. 响应面分析法优化党参、黄芪多糖泡腾颗粒剂的制备工艺研究 [J]. 吉林农业, 2018, 7: 107.
- [66] 李早慧, 王建明. 党参多糖片的制备及其质量考察 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015, 12(23): 206-208.

[责任编辑 时圣明]