

中药多糖纳米硒的制备、活性和应用研究进展

陈方圆¹, 王继龙^{2*}

1. 甘肃卫生职业学院, 甘肃 兰州 730207

2. 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

摘要: 中药多糖 (traditional Chinese medicine polysaccharides, TCMP) 因活性丰富、安全性高、相容性好、可化学修饰等特点受到广泛关注, 但由于其大分子结构、生物利用度较低、药理作用较弱, 限制了其制剂开发和临床应用。纳米硒 (selenium nanoparticles, SeNPs) 是一种高生物活性、低毒性的单质硒, 在医药、食品领域具有较大的应用潜力。将 TCMP 与 SeNPs 结合是克服二者固有的局限性 (生物利用度低、稳定性差), 发挥功效协同效应, 获得新型候选药物的有效途径之一, 已成为近年来研究的热点。通过系统归纳总结了中药多糖纳米硒 (traditional Chinese medicine polysaccharide-selenium nanoparticles, TCMP-SeNPs) 的制备、表征及其理化性质的影响和调控, 综述了 TCMP-SeNPs 的生物活性、构效关系、消化吸收特性和安全性的研究进展, 介绍了 TCMP-SeNPs 在药品、食品相关领域的应用, 为 TCMP-SeNPs 的研发提供理论参考和研究思路。

关键词: 中药多糖; 纳米硒; 生物活性; 构效关系; 消化吸收; 抗肿瘤; 抗炎; 免疫调节

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)16-5994-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.027

Research progress on preparation, activities and application of traditional Chinese medicine polysaccharide-selenium nanoparticles

CHEN Fangyuan¹, WANG Jilong²

1. Gansu Health Vocational College, Lanzhou 730207, China

2. Gansu Engineering Research Center for Chinese Medicine Pharmaceutical Technology, Lanzhou 730000, China

Abstract: Traditional Chinese medicine polysaccharides (TCMP) have garnered significant attention due to their rich bioactivities, high safety, good compatibility, and amenability to chemical modification. However, their large molecular structure leads to low bioavailability and relatively weak pharmacological effects, which limits their pharmaceutical development and clinical application. Selenium nanoparticles (SeNPs), a form of elemental selenium characterized by high bioactivity and low toxicity, exhibit considerable potential for applications in medicine and food. Combining TCMP with SeNPs represents an effective strategy to overcome their inherent limitations (such as low bioavailability and poor stability), leverage synergistic therapeutic effects, and develop novel drug candidates. Consequently, this approach has become a prominent research focus in recent years. This article systematically summarizes the preparation, characterization, and the influencing factors and regulation of the physicochemical properties of TCMP-SeNPs. It reviews the research progress on the bioactivities, structure-activity relationships, digestion and absorption characteristics, and safety profiles of TCMP-SeNPs. Furthermore, it introduces the applications of TCMP-SeNPs in pharmaceuticals and food related fields, aiming to provide theoretical references and research insights for the future development of TCMP-SeNPs.

Key words: traditional Chinese medicine polysaccharides; selenium nanoparticles; bioactivity; structure-activity relationship; digestion and absorption; antitumor; anti-inflammatory; immune modulation

中药多糖 (traditional Chinese medicine polysaccharides, TCMP) 是一类由 10 个及以下的单糖分子聚合而成的天然高分子化合物, 相对分子质量在数万到数百万级别, 作为中药的重要活性成

收稿日期: 2025-04-03

基金项目: 甘肃省教育厅高校教师创新基金项目 (2024A-321); 甘肃省高等学校创新基金项目 (2021A-320); 甘肃卫生职业学院 2024 年校级课题 (202407); 甘肃省中药制药工艺工程研究中心开放课题 (ZGY202005)

作者简介: 陈方圆, 女, 讲师, 从事中药制剂工艺研究。E-mail: 1032370695@qq.com

*通信作者: 王继龙, 男, 讲师, 从事中药制剂工艺研究。E-mail: 344872301@qq.com

分之一，具有调节免疫、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、抗病毒、降血糖等生物活性^[1]，因活性丰富、安全性高、相容性好、可化学修饰等特点而备受关注。然而，由于 TCMP 的大分子复杂结构，常因溶解度差、生物利用度低及细胞摄取受限等因素影响疗效，限制了其制剂开发和临床应用^[2]。为此，研究者正在积极努力，通过结构修饰和合成新的多糖衍生物来克服这些限制。

纳米硒（selenium nanoparticles, SeNPs）作为一种新型硒形态，与其他形式的硒相比，具有更好的生物活性、生物相容性和安全性，具有广阔的生物医学功能^[3]。然而，裸露的 SeNPs 极不稳定，在溶液中很容易团聚失活。为解决这一问题，多糖、蛋白质等生物大分子被广泛用于稳定 SeNPs^[4]。TCMP 不仅生物活性丰富，而且含有羟基、氨基、羧基等高含量官能团，能够吸附和包裹 SeNPs 从而控制其生长和团聚，是 SeNPs 理想的修饰剂和稳定剂。将 TCMP 与 SeNPs 结合形成的中药多糖纳米硒（traditional Chinese medicine polysaccharide-selenium nanoparticles, TCMP-SeNPs），不仅保留了二者的固有优势，还克服了其内在局限性，凭借其协同增效的生物活性、显著提升的生物利用度与安全性、优异的生物相容性及双重功能性，在医药和食品领域展现出独特优势和巨大的应用前景，已成为近年来研究的热点。尽管优势显著，但当前

TCMP-SeNPs 的研究仍处于初级阶段，存在诸多局限和空白，如构效关系不明确、体内代谢动力学与生物分布研究不足、作用机制尚未完全阐明等。为了深入了解 TCMP-SeNPs 的研究现状，本文对其制备、生物活性、构效关系、消化吸收和安全性等方面的研究情况进行综述，为 TCMP 和 TCMP-SeNPs 的未来研究与产品开发提供有价值的参考。

1 TCMP-SeNPs 的制备、表征及理化性能调控

1.1 制备方法与机制

目前，TCMP-SeNPs 采用化学还原法进行制备，其机制实质是利用抗坏血酸等还原剂将亚硒酸钠（ Na_2SeO_3 ）等高价硒前体还原为零价硒原子（ Se^0 ），硒原子聚集成团簇，并通过形成 C-O...Se 键或氢键（O-H...Se）等相互作用与 TCMP 吸附结合，形成稳定分散的 TCMP-SeNPs。具体操作步骤为先将一定体积的 Na_2SeO_3 溶液和 TCMP 溶液充分混合，然后在避光搅拌下将新鲜抗坏血酸缓慢加入混合物中，继续搅拌直至溶液的颜色保持稳定，将上清液透析（截留低相对分子质量）后冻干，即得。为了制得更加稳定、均匀的 TCMP-SeNPs，还可以添加聚山梨酯 80 等表面活性剂作为分散剂，如蒲公英多糖纳米硒（Tw-TMP-SeNP）的制备^[5]（图 1），或采用超声波辅助技术^[6]。此外，有研究使用绿茶提取物作为还原剂替代抗坏血酸制备了具有高抗氧化活性的枸杞多糖纳米硒（LBP-GT-SeNPs）^[7]。

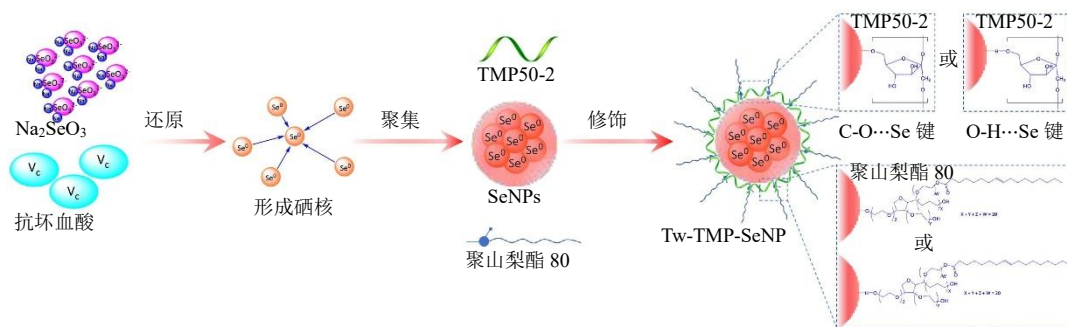


图 1 Tw-TMP-SeNP 形成机制示意图

Fig. 1 Schematic diagrams of formation mechanism of Tw-TMP-SeNP

1.2 表征

利用现代分析测试技术对 TCMP-SeNPs 进行表征，解析其尺寸、形貌、表面电荷、元素组成、晶型结构、官能团及分子间力等信息是必不可少的过程^[8]。其中，紫外可见光谱（ultraviolet-visible spectrometry, UV）用于分析 TCMP 和 TCMP-SeNPs 之间的关联，以确认 TCMP-SeNPs 的形成。动态光

散射（dynamic light scattering, DLS）用于测量 TCMP-SeNPs 的流体动力学粒径、分散性指数（polydispersity index, PDI）和 Zeta 电位。粒径是评价 TCMP-SeNPs 特征的一个重要指标，粒径越小，稳定性越强，生物活性和利用度越高。PDI 是评价粒径分布均匀性的指标，其数值越小表明分布越均匀。Zeta 电位有助于预测 TCMP-SeNPs 的稳定性，

其绝对值越高,排斥力越大,纳米粒越稳定。透射电子显微镜、扫描电子显微镜、原子力显微镜可用于观测 TCMP-SeNPs 的形貌和尺寸,结合能量色散 X 射线光谱可分析其元素组成及其含量。此外,电感耦合等离子体质谱也是表征其 Se 元素含量的常用技术。X 射线光电谱可用于分析纳米粒中的元素组成及其价态,是鉴别 TCMP-SeNPs 的重要技术。X 射线衍射可用于识别 TCMP-SeNPs 的晶体结构,傅里叶变换红外光谱用于分析其官能团,揭示 TCMP 和 SeNPs 之间的相互作用机制。总之,多种表征技术的联合使用有助于全面剖析 TCMP-SeNPs 的理化性质和结构信息。

1.3 理化性质的影响和调控

TCMP-SeNPs 的理化性质影响其稳定性和生物效应,并受到 TCMP 分子结构、反应条件、储存条件的影响和调控。

1.3.1 TCMP 结构的影响 研究表明,TCMP 的结构特性(相对分子质量、官能团、链构象等)对 TCMP-SeNPs 的形成、理化性质和稳定性的提高具有重要作用。如用低相对分子质量桔梗多糖(PGP90, 3.1×10^3)形成的 PGP90-SeNPs 比高相对分子质量桔梗多糖(PGP-AE, 9.31×10^5)形成的 PGP-AE-SeNPs 具有更小的尺寸和更高的稳定性^[9]。不同的是, Liu 等^[10]研究由不同相对分子质量枸杞多糖(LBP)制备的 LBP-SeNPs 在贮藏 30 d 内的微观结构、外观、大小、PDI 和 Zeta 电位的变化,结果显示,用最高相对分子质量的 LBP (LBP1)制备的 LBP1-SeNPs 表现出更优异的稳定性。可见,相对分子质量的选取因 TCMP 种类而异,上述结果还可能与 TCMP 的单糖组成和比例不同有关,但这一点尚未得到证实。除了相对分子质量,官能团也起着重要的作用。Hu 等^[11]以取代度分别为 0.02、0.06、0.25 的硫酸化灵芝多糖(SPS)制备 SPS-SeNPs,对应的粒径分别为 (136.28 ± 29.18) 、 (69.65 ± 16.79) 、 (54.35 ± 9.13) nm,粒径随着取代度的增加而变小。TCMP 链构象也有重要影响,如在不同链构象(刚性三螺旋链、适度舒展的半刚性三螺旋链、单股柔性链、无规卷曲线圈)生姜多糖(GP)制备的 G-SeNPs 中,具有更舒展的半刚性三螺旋链的 G130-SeNPs 拥有更小的粒径、更高的稳定性和含硒量^[12],这可能归因于其链结构更加舒展,在水溶液中暴露出更多的羟基而能够分散和稳定更多的 SeNPs。此外,有研究发现,将蛋白质接枝于 TCMP 上有利于

制备理化性能和生物活性更好的 TCMP-SeNPs。如采用 LBP 和枸杞蛋白(LBPr)结合物(LBPP1)制备的 LBPP1-SeNPs 比 LBP-SeNPs 和 LBPr-SeNPs 具有更优异的粒径、表面形态、稳定性和抗肿瘤能力^[13],这可能是由于 LBPP1 具有更多的端羟基、氨基和高比表面积。

1.3.2 反应条件的影响 一旦确定了用于制备 TCMP-SeNPs 的 TCMP, Se 与 TCMP 的质量比(Se/TCMP)、Se 与抗坏血酸的物质的量比(Se/抗坏血酸)、反应温度和反应时间等是获得具有理想尺寸的均匀纳米颗粒需要考虑的工艺因素。在这些因素中, Se/TCMP 是对 TCMP-SeNPs 的粒径和 Se 含量影响较大的变量,其取值范围一般较宽,介于 1:20~1:1^[14-16]。随着 SeO_3^{2-} 初始浓度的增加,可以产生更多的 Se 核来促进小尺寸 SeNPs 的形成,当 Se/TCMP 超过临界值时,形成的 SeNPs 可能聚集在一起,导致颗粒尺寸增加,而 TCMP-SeNPs 中的 Se 含量一般随着 Se/TCMP 的增加而逐渐增加。相较于 Se/TCMP, Se/抗坏血酸的取值范围相对较窄,一般为 1:5~1:3^[15,17],多取 1:4。此外,反应通常在室温(25 °C)下进行,研究发现,TCMP-SeNPs 的粒径与反应温度呈正相关^[18],这可能是因为高温增加了颗粒之间的碰撞,从而导致聚集。不同的是,在反应温度为 50 °C 制备的刺五加多糖纳米硒(ASPS-SeNPs)^[19]和海藻多糖纳米硒(SFPS-SeNPs)^[20]及 60 °C 制备的车前子多糖纳米硒(PLP-SeNPs)^[17]具有最小且均匀的粒径。综上,可通过调控 Se/TCMP、Se/抗坏血酸、反应温度和反应时间等工艺条件来提升 TCMP-SeNPs 的理化性能。目前,绝大多数 TCMP-SeNPs 的制备仅开展了初步的工艺条件筛选,最终选取的工艺参数仍存在一定的局限性,且可能不完全适用于大规模生产。因此,有必要进一步开展适用于规模化生产的系统工艺优化研究,以提升和验证其理化性能、稳定性和生物活性。

1.3.3 储存条件的影响 尽管 TCMP 可以显著提高 SeNPs 的稳定性,但 TCMP-SeNPs 在储存过程中仍会面临聚集、沉淀的趋势。研究发现,TCMP-SeNPs 胶体溶液在储存过程中随着时间的推移会发生粒径变大、Zeta 电位绝对值变小、甚至沉淀的现象,尤其在高温、光照、强酸条件下这种变化愈加明显^[10,18,21-22]。因此,若需进一步提升 TCMP-SeNPs 的稳定性,可以采用避光冷藏或采用冻干等方法制成固态化 TCMP-SeNPs,以适于长期保存。

2 TCMP-SeNPs 的生物活性

TCMP 和 SeNPs 均具有抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤等生物活性，二者结合形成的 TCMP-SeNPs 表现出纳米尺寸效应和功效协同效应，其生物活性显著优于单独的 TCMP 和 SeNPs。

2.1 抗肿瘤

TCMP-SeNPs 具有广谱抗癌活性，可显著抑制肝癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、胰腺癌、结直肠癌、宫颈癌等恶性肿瘤，具体通过诱导肿瘤细胞凋亡、调节细胞自噬、阻滞细胞周期、抑制肿瘤血管生成、调节免疫系统和肿瘤微环境等来抑制肿瘤增殖、生长和转移。分子机制研究表明，TCMP-SeNPs 主要通过线粒体介导的内源性途径诱导肿瘤细胞凋亡，下调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 并上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 的表达，促进细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 释放，激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-9 及多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 切割，即激活 Bax/Bcl-2/Caspases 信号通路^[9,14,23-26]。此外，TCMP-SeNPs 还可同时作用于死亡受体介导的外源性凋亡途径，上调 Fas、Caspase-8 的表达^[21,27]。细胞自噬在肿瘤中具有促生存和促死亡的双重角色，而 TCMP-SeNPs 在抗肿瘤作用中表现出“双向调节自噬”现象。首先，TCMP-SeNPs 可通过诱导肿瘤细胞过度自噬使其超过细胞的保护阈值，触发自噬性细胞死亡或协同凋亡等其他死亡通路，如夏枯草多糖纳米硒 (PVP3-1-SeNPs) 通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路来触发人胰腺癌 BxPC-3、SW1990 细胞自噬和凋亡^[28]。其次，TCMP-SeNPs 可通过干扰自噬流的晚期步骤 (如溶酶体的降解功能)，导致自噬体积累但降解受阻，抑制了保护性自噬，如昆布多糖纳米硒 (LP-SeNPs) 通过抑制人肝癌 HepG2 细胞的溶酶体功能来抑制自噬的晚期，导致受损的细胞器不能被清除，加重细胞凋亡^[25]。关于细胞周期阻滞，TCMP-SeNPs 主要通过将肿瘤细胞周期阻滞在 S 期而抑制细胞增殖^[14,29-30]，其机制涉及 p21/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /细胞周期蛋白 A2 (cyclin A2) 信号通路的激活^[24]。不同的是，巴戟天多糖纳米硒 (Se-MOP) 将细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期来抑制 HepG2 细胞的增殖^[31]。关于抑制体内血管生成，Tw-TMP-SeNP^[5]、木瓜多糖纳米硒

(CSP-SeNPs)^[29]、芍药多糖纳米硒 (PLP-SeNPs)^[32] 通过抑制斑马鱼的血管生成有效阻断了肿瘤的增殖和迁移，其抗肿瘤效果与阳性药物相当甚至更强，而抑制血管生成的分子机制尚未明确。在免疫调节抗肿瘤方面，TCMP-SeNPs 主要通过保护免疫器官、促进外周血中自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 的细胞毒性、巨噬细胞的吞噬活性及淋巴细胞亚群 (CD4⁺/CD8⁺、CD3⁺/CD19⁺) 的增殖和比例等，通过免疫调节和改善肿瘤微环境从而间接发挥抗肿瘤作用，最终抑制实体瘤的生长^[6,9,33]，而抗肿瘤免疫调节的分子机制尚未见报道。综上，TCMP-SeNPs 可通过多种途径发挥抗肿瘤作用，且效果较 TCMP 和 SeNPs 更为显著，具有作为抗肿瘤药物的巨大潜力。然而，仍有大量 TCMP-SeNPs 的体内抗肿瘤效果尚未得到验证，在体内、外发挥抗肿瘤作用的机制尚未完全阐明，仍存在显著的机制性空白，尤其是阐明具体的分子机制，这对于肿瘤的靶向治疗具有重要意义。目前大多数研究主要集中于下游效应，而忽视了对 TCMP-SeNPs 所引发的上游受体相互作用或转录级联反应的深入探究，因此，深入理解其作用机制并进行通路特异性验证仍是未来研究的关键重点。TCMP-SeNPs 的抗肿瘤作用机制见图 2。

2.2 抗氧化

TCMP-SeNPs 可通过清除羟自由基 ($\cdot\text{OH}$)、超氧阴离子自由基 (O_2^-)、1,1-二苯基-2-三硝基苯胍

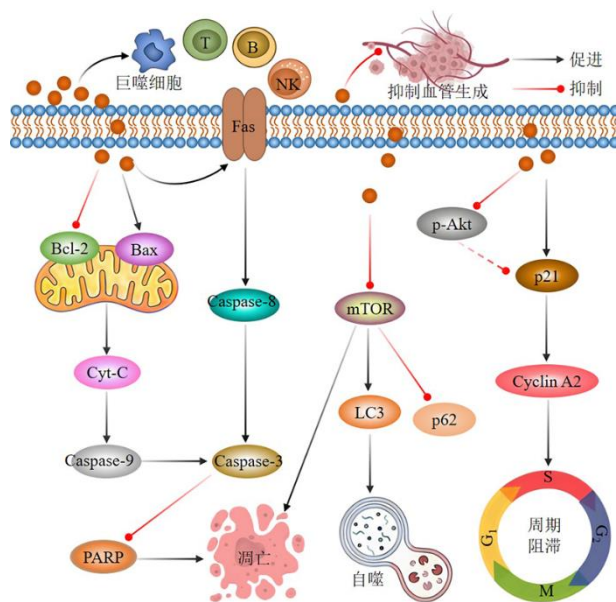


图 2 TCMP-SeNPs 的抗肿瘤作用机制

Fig. 2 Antitumor mechanism of TCMP-SeNPs

(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH) 和 2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸 [2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid, ABTS) 自由基, 激活谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等内源性抗氧化酶活性, 抑制脂质过氧化及调控上游氧化应激信号多重机制发挥抗氧化效应, 从而提高氧化应激细胞的存活率或改善氧化应激模型动物相关的组织病理学损伤及生理功能障碍。如桑椹多糖纳米硒 (MFP-SeNPs) 具有显著的 O_2^- 、DPPH 和 ABTS 自由基清除能力, 能降低双酚 A 诱导的小鼠睾丸 TM4 细胞中丙二醛和活性氧水平, 并通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /Akt 途径增强 GSH-Px 和 SOD 等抗氧化酶活性^[34]。类似地, 三颗针多糖纳米硒 (BRP-SeNPs) 能提高 H_2O_2 诱导的小鼠正常肝 AML-12 细胞损伤模型的细胞存活率和 GSH-Px 活性, 降低丙二醛含量, 提高 CCl_4 诱导的小鼠肝脏 SOD、GSH-Px 活性, 通过核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 信号通路减轻氧化应激^[22]。值得注意的是, TCMP-SeNPs 相比未修饰的 TCMP 表现出显著更强的抗氧化能力, 这与 Se 的氧化还原特性及其在谷胱甘肽代谢中的参与有极大关系。Se 是 GSH-Px 的关键组成成分, 在维持细胞氧化还原平衡中发挥核心作用。综上, TCMP-SeNPs 提供了一种更强大且机制整合的抗氧化策略, 可作为一种潜在的抗氧化剂或有前途的功能食品添加剂, 用于预防和治疗氧化应激相关疾病。然而, 相关信号通路调控的分子细节及其交互作用仍需进一步研究。TCMP-SeNPs 的抗氧化作用机制见图 3。

2.3 抗炎

TCMP-SeNPs 可通过调控炎症因子、调节炎症相关信号通路发挥抗炎作用, 抑制脂多糖诱导的巨噬细胞炎症^[11,35-36]、脂多糖或硫酸钠葡聚糖 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的肠道炎症^[37-39]、 CCl_4 或肝癌诱导的肝脏炎症^[22,40-41]。炎症因子可分为促炎型和抗炎型 2 类, 正常情况下这些因子的水平保持平衡, 然而当受到刺激时细胞会释放促炎因子, 导致 2 类因子失衡, 最终诱发炎症。研究表明, TCMP-SeNPs 可显著抑制炎症介质一氧化氮的产生, 下调促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、

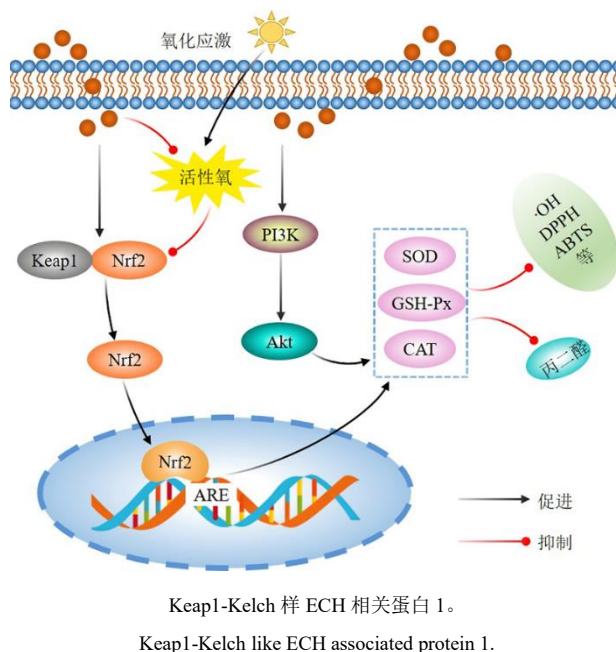


图 3 TCMP-SeNPs 的抗氧化作用机制

Fig. 3 Antioxidant mechanism of TCMP-SeNPs

IL-6、IL-12、IL-17、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 上调抗炎因子 IL-10、IL-4 的表达, 这种双重调控作用有助于构建更稳定抗炎作用的炎症微环境。此外, TCMP-SeNPs 可同时作用于 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、NF- κ B/转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、TLR4/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路, 从而实现炎症反应的全方位调控。如麦冬多糖纳米硒 (ORP-SeNPs) 能显著上调 DSS 结肠炎小鼠结肠中 IL-4 和 IL-10, 降低 TNF- α 和 IL-6, 抑制 NF- κ B/STAT3 信号通路的激活来缓解肠道炎症^[38]。NF- κ B 是一组诱导型转录因子, 主导早期炎症并可诱导 STAT3 活化, STAT3 介导持续炎症并反馈增强 NF- κ B 活性。ORP-SeNPs 通过双重抑制阻断这一恶性循环, 一定程度上可从根源缓解结肠炎。MAPK 包括亚家族细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38, 广泛存在于哺乳动物细胞中, 也是调控炎症反应的重要途径。BRP-SeNPs 可阻断 TLR4/MAPK 通路, 通过下调 ERK、JNK 和 p38 的表达而减少一氧化氮、IL-1 β 和 TNF- α 的释放, 从而改善 CCl_4 诱导的小鼠肝脏炎症^[22]。综上, TCMP-SeNPs 通过同步调

控炎症因子及相关信号通路,在抗炎方面展现出优于 TCMP 的显著优势。这种协同效应有助于重建炎症环境的内稳态,使 TCMP-SeNPs 成为炎症性肠病、肝脏炎症等炎症性疾病的极具潜力的治疗候选物。然而,目前对其协同作用的具体分子机制和信号通路网络的研究还不够深入和系统,未来仍需进一步研究。TCMP-SeNPs 的抗炎作用机制见图 4。

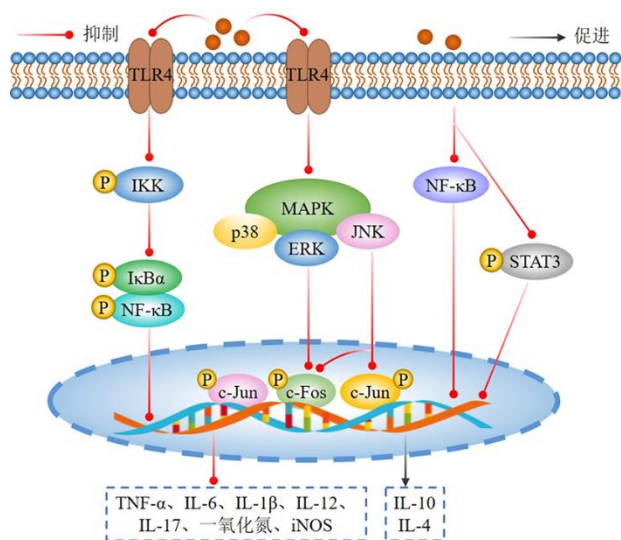


图 4 TCMP-SeNPs 的抗炎作用机制

Fig. 4 Anti-inflammatory mechanism of TCMP-SeNPs

2.4 免疫调节

TCMP-SeNPs 的体内免疫调节作用在前文抗肿瘤免疫调节中已有提及,其不仅能保护免疫器官,还可促进淋巴细胞和中性粒细胞等免疫细胞的生长,并调节体内相关细胞因子水平。最新研究表明,TCMP-SeNPs 可通过肠道菌群介导免疫调节。如铁皮石斛多糖纳米硒(DOP-SeNPs)^[42]能有效调节环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠肠道菌群多样性,促进乳酸杆菌和毛螺菌科 NK4A136 组等益生菌的富集,并通过调控多种抗生素生物合成、蛋白质消化吸收、化学致癌-DNA 加合物修复等代谢通路,改善淋巴细胞亚群(CD3⁺ T、CD19⁺ B)比例。而 DOP 对益生菌的促进作用相对较弱,主要调节花生四烯酸代谢通路(抗氧化途径)。总之,DOP-SeNPs 通过“菌群-代谢-免疫”轴发挥了协同免疫调节作用。此外,杜仲多糖纳米硒(EUP-SeNP)^[37]、五味子多糖纳米硒(SCP-SeNPs)^[43]均可调节肠道菌群,但它们能否通过该途径发挥免疫调节作用仍需进一步探究。体外免疫调节研究显示,TCMP-SeNPs 可促进 RAW264.7 细胞的增殖,增强其吞噬功能,

刺激一氧化氮、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-12p70 和 IL-10 等细胞因子的释放^[6,17,44],还可通过增加小鼠脾淋巴细胞因子 γ 干扰素、IL-2 和 IL-4 的表达来提高免疫^[31]。综上,TCMP-SeNPs 具有协同免疫增强作用,有作为免疫调节药物和功能食品的极大潜力,尤其适用于免疫损伤(如化疗后)的肠道菌群干预。然而,大多 TCMP-SeNPs 发挥免疫调节的深层机制尚未阐明,对肠道菌群多样性和生态稳定性的长期影响尚未明确,要确立其临床转化价值,仍需开展纵向研究、人体临床试验及系统水平的微生物组学分析。

2.5 保肝

研究表明,TCMP-SeNPs 具有良好的保肝作用,可通过改善肝功能、抑制氧化应激和炎症反应及肝脏病理损伤,有效改善 CCl₄ 诱导的肝损伤。如 BRP-SeNPs 可通过 Nrf2/Keap1/丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase 1, MKP1)/JNK 途径减轻氧化应激,并通过 TLR4/MAPK 途径下调促炎因子的机制改善小鼠 CCl₄ 肝损伤^[22]。此外,灵芝孢子多糖纳米硒(GLP-SeNPs)可以通过靶向铁死亡来预防代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD),包括降低铁过载、抑制脂质积累和减轻氧化应激,这种改善是通过激活溶质载体家族 40 成员 1 (solute carrier family 40 member 1, SLC40A1) 介导的铁途径、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4) 介导的脂代谢和 Nrf2 介导的谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 途径实现的^[45]。然而,该研究仅关注了 GLP-SeNPs 在 HepG2 细胞中 MAFLD 缓解作用和与铁死亡相关的机制,其在体内抗 MAFLD 的作用和机制仍需进一步研究。综上所述,TCMP-SeNPs 可通过整合多种机制发挥肝脏保护作用,为急性肝损伤和 MAFLD 的防治提供了新的策略,有可能成为一种新型保肝和辅助治疗肝病的药物。然而,要将其转化为临床应用,仍需严格的疗效验证和生物安全性评估。TCMP-SeNPs 的保肝作用机制见图 5。

2.6 其他作用

除了上述生物活性外,TCMP-SeNPs 还具有抗疲劳、降血糖、神经保护等活性。研究表明,LBP1-SeNPs 可通过增加糖原储备、提高抗氧化酶水平和

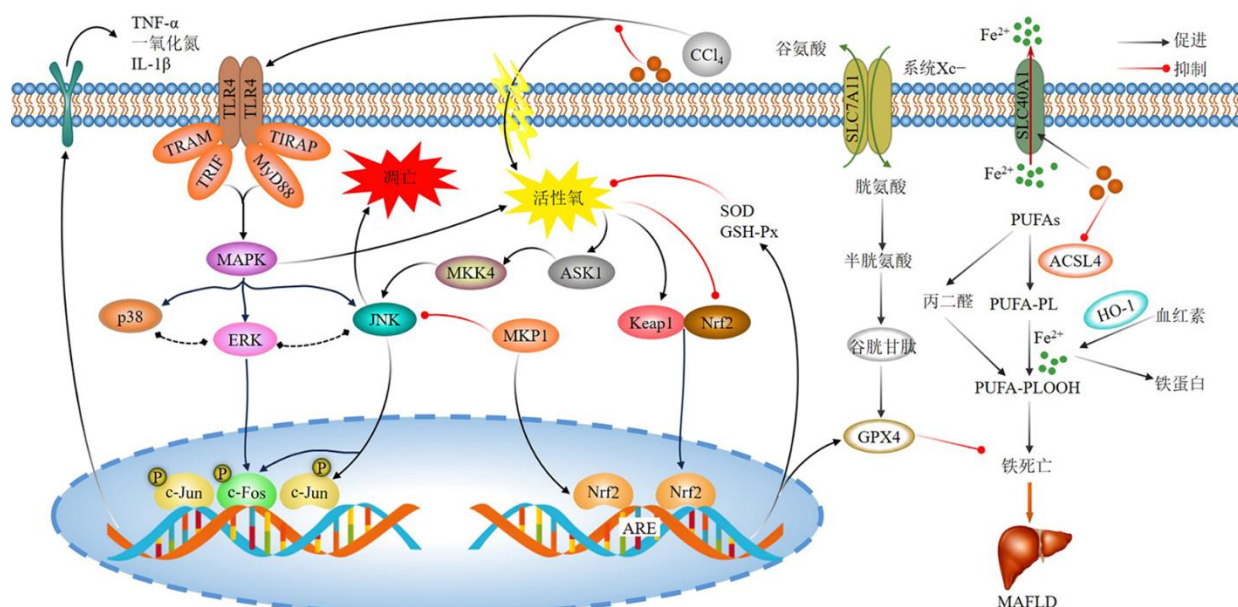


图 5 TCMP-SeNPs 的保肝作用机制

Fig. 5 Hepatoprotective mechanism of TCMP-SeNPs

调节代谢机制来缓解疲劳,各测试剂量组的力竭游泳时间明显长于对照组,其中高剂量组甚至明显长于阳性组^[10]。在降血糖方面,LP-SeNPs 可呈剂量相关性抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,当 LP-SeNPs 浓度从 0.2 mg/mL 增加到 2 mg/mL 时,抑制率从 26.09% 增加到 90.97% (半数抑制浓度 = 0.54 mg/mL),与阳性对照 (阿卡波糖) 相当^[18]。桔梗多糖纳米硒 (PGP-SeNPs) 能明显改善糖尿病小鼠的空腹血糖值,降低血清丙二醛含量并提升 GSH-Px 活性,且高剂量组与二甲双胍对照组治疗效果无显著性差异^[46]。以上研究表明,LP-SeNPs 和 PGP-SeNPs 均具有良好的降血糖作用。在神经保护方面,SFPS-SeNPs 可通过调控 Nrf2/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路减轻氧化应激,实现对 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病模型大鼠神经损伤的保护作用^[20]。随着对 TCMP-SeNPs 研究的不断深入,相信未来会有更多的生物活性呈现。

3 TCMP-SeNPs 的构效关系

探究 TCMP-SeNPs 结构与生物活性之间的关系既有助于阐明其生物学效应,又能为靶向特定疾病的 TCMP-SeNPs 的研发提供理论与实践基础。研究表明,TCMP 链构象会影响 TCMP-SeNPs 的生物活性。郑巧^[12]比较了由不同链构象生姜多糖 G (90-160) 制备的 G-SeNPs 的抗氧化活性,结果表明,具有更舒展的半刚性三螺旋链 G130-SeNPs 的抗氧化活性极其突出,清除 DPPH、ABTS 和 $\cdot\text{OH}$ 的能

力高于其他样品,当质量浓度达到 2.5 mg/mL 时,自由基清除率分别为 97.63%、97.52%、86.25%。而具有单股柔性链 G150-SeNPs 和无规卷曲线圈 G160-SeNPs 的抗氧化效果较弱,对 3 种自由基的清除率均未超过 60.00%。在相同浓度下,不同链构象 G-SeNPs 的抗氧化能力表现出适度舒展的半刚性三螺旋链 > 刚性三螺旋链 > 单股柔性链 > 无规卷曲线圈的强弱趋势。然而,该规律尚未在细胞和体内层面进行验证。此外,TCMP 的一级结构元素 (单糖组成、相对分子质量、糖苷键) 也可能影响 TCMP-SeNPs 的生物活性,但目前尚未见报道。现有报道指出,拥有较小尺寸和较高 Se 含量的 TCMP-SeNPs 往往显示出较强的生物活性。如 SPS-SeNPs 具有尺寸相关性的抗炎作用,尺寸越小活性越强^[11]。LP-SeNPs 的 DPPH 清除活性与其粒径呈负相关,与 Se 含量显示出很强的正相关性^[18]。类似地,冬虫夏草胞外多糖纳米硒 (EPS-SeNPs) 以 Se 含量相关的方式抑制 HepG2 细胞增殖,粒径最小的 EPS-SeNPs 具有最高的抗肿瘤活性、最强的促 HepG2 细胞凋亡能力^[27]和抗氧化活性^[16,47]。分析其原因,可能是由于较小尺寸的 TCMP-SeNPs 有利于组织穿透和细胞摄取及 SeNPs 固有的强生物活性。综上,TCMP-SeNPs 的生物活性与其尺寸等理化特性和 TCMP 链构象等结构元素密切相关,但目前有关 TCMP-SeNPs 构效关系的研究极为缺乏,它们之间的影响规律尚不清晰。未来研究可针对特定疾病建

立“TCMP 结构（相对分子质量/糖苷键类型/单糖组成/链构象）-SeNPs 特性（尺寸/晶型/表面电荷）-生物效应（吸收率/靶向性/药效）”三维数据库，结合机器学习预测最优组合，以提高 TCMP-SeNPs 构效关系研究效率。

4 TCMP-SeNPs 的消化吸收和药动学

口服给药是临床上最常用的给药途径，而胃肠道的消化和吸收与药物成分的生物活性密切相关，为此，研究者分析了 TCMP-SeNPs 的胃肠消化吸收特性。体外模拟消化研究显示，TCMP-SeNPs 在胃肠消化后粒径增大，且边界变模糊^[48-50]，但其粒径和 Se 释放速率显著小于 SeNPs^[40,49-50]，表明胃肠环境对 TCMP-SeNPs 的粒径和微观结构有重要影响，而 TCMP 有助于提高 SeNPs 在消化过程中的结构稳定性并控制 Se 的释放。Xiao 等^[48]研究了 EPS-SeNPs（Se/EPS=1:20、1:1 和 4:3）在模拟胃液（simulated gastric fluid, SGF）和肠液（simulated intestinal fluid, SIF）中的 Se 释放动力学和机制，结果表明，Korsmeyer-Peppas 模型能很好地描述 SGF 和 SIF 条件下 EPS-SeNPs 中 Se 的释放，在 SGF 中 Se/EPS=1:1 和 4:3 时，Se 的释放动力学遵循经典的 Fickian 扩散机制，而在 SIF 中 Se/EPS=1:20 时，则遵循由大分子链松弛控制的侵蚀机制，在 SGF 中 Se/EPS=1:20、SIF 中 Se/EPS=1:1 和 4:3 时，遵循由扩散和侵蚀共同控制的非 Fickian 机制（图 6）。由此可见，Se 在胃肠消化过程中的释放速率可以通过调节 Se/TCMP 来控制。此外，TCMP 的链构象亦可影响 TCMP-SeNPs 在胃肠消化时 Se 的释放，如以高刚性三螺旋链构象生姜多糖（G90）制备的 G90-SeNPs 中 Se 释放全程以扩散机制为主，SIF 消化结束时释放率缓慢升至 20.82%；以适度舒展的半刚性三螺旋链生姜多糖（G130）制备的 G130-SeNPs 在 SGF 中的释放以扩散机制为主，Se 释放率在缓释作用下升至 8.30%，SIF 消化时以侵蚀机制为主，快速升至 38.78%，具有更好的控释能力^[12]。

关于 TCMP-SeNPs 的吸收，Zhang 等^[49]通过肠囊模型研究了 LBP-SeNPs、LBP、SeNPs 的体外吸收特性，结果表明 LBP 和 SeNPs 在肠道各部分（十二指肠、空肠和回肠）的吸收率均随着初始浓度的增加而增加，且主要吸收部位均在十二指肠，而 LBP-SeNPs 能更好地促进各肠段对 Se 的吸收，提高 Se 的生物利用率。深入了解 TCMP-SeNPs 穿越

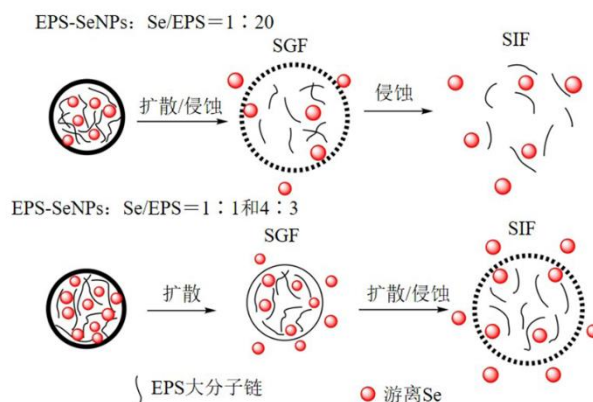


图 6 EPS-SeNPs 体外释硒示意图

Fig. 6 Schematic diagram of *in vitro* Se release from EPS-SeNPs

肠上皮细胞进入体循环的途径与机制，对于阐明其生物活性、合理设计及精确治疗具有重要意义。Zhang 等^[51]研究了 EPS-SeNPs 在肠上皮 Caco-2 细胞中的摄取和转运能力，结果表明，EPS-SeNPs 的内吞是一个时间依赖的过程，最终定位于细胞质，而不是细胞核；网格蛋白、小窝蛋白和能量介导的途径参与了 Caco-2 细胞对 EPS-SeNPs 的内吞，EPS-SeNPs 跨 Caco-2 细胞单层的转运呈剂量相关性；不同粒径的 EPS-SeNPs 在 Caco-2 细胞中表现出不同的摄取和转运能力。此外，Caco-2 细胞对枸杞多糖-蛋白结合物纳米硒（LBPP-SeNPs）的内吞过程由网格蛋白和小窝蛋白介导，且 LBPP-SeNPs 的转运具有能量和浓度依赖性^[50]。

此外，Xu 等^[40]采用荧光染料异硫氰酸荧光素标记 SeNPs 和 ASP-SeNPs 并研究其体外细胞摄取和体内生物分布，结果表明，与单独的 SeNPs 相比，ASP-SeNPs 具有更高的体外 HepG2 细胞摄取能力；SeNPs 和 ASP-SeNPs 主要在肝脏中积累，并通过肾脏代谢和清除。值得注意的是，在不同时间点，用 ASP-SeNPs 处理的小鼠肝脏中的荧光强度和 Se 含量显著高于 SeNPs，当口服给药 12 h 时，小鼠肝脏的荧光强度最强且 Se 含量最高。进一步通过大鼠尾 iv 分析其体内药动学行为，结果发现未修饰的 SeNPs 显示出血浆浓度的快速降低，而 ASP-SeNPs 具有较高的血浆浓度；ASP-SeNPs 的血浆半衰期 $[(15.40 \pm 0.62) \text{ h}]$ 比 SeNPs $[(3.30 \pm 0.14) \text{ h}]$ 更长，在大鼠体内的相对生物利用度 $[(204.93 \pm 11.54) \text{ \%}]$ 是 SeNPs $[(100 \pm 0) \text{ \%}]$ 的 2.05 倍，表明 ASP 的表面修饰显著延长了 SeNPs 的体内血液

循环时间,从而提高了 SeNPs 的生物利用度。

综上所述,TCMP-SeNPs 在体外消化吸收过程中能够保持良好的稳定性和完整性,并可以有效地控制消化过程中 Se 的释放,促进吸收,提高生物利用度。然而,目前对于 TCMP-SeNPs 的胃肠吸收转运机制、体内生物分布和药动学研究仍然有限,且 TCMP-SeNPs 是以整体存在的纳米体系,TCMP 与 SeNPs 共同作用而发挥整体功效,在分析时不能将 SeNPs 孤立出来代表 TCMP-SeNPs 整体。因此,应针对 TCMP-SeNPs 的特点采用更加合理的评价技术体系,开展更多的研究来深入了解具有不同结构和理化特征的 TCMP-SeNPs 在消化和跨胞前后的具体变化及其规律,从而进一步揭示其构效关系,为其修饰和设计提供参考依据。同时,应强调从体外实验过渡到体内动物研究的必要性,以充分理解 TCMP-SeNPs 在消化、吸收、分布和排泄方面的现实意义。

5 TCMP-SeNPs 的安全性

TCMP 是公认的低毒性活性成分,而 SeNPs 也已被较多研究证明其安全性显著优于传统补硒剂(如 Na_2SeO_3 、富硒酵母、甲基硒代半胱氨酸)^[52]。此外,以 SeNPs 为主要成分的保健食品“硒旺胶囊”已上市多年,且鲜见有关其安全性的不良报道。据此推测,由 TCMP 和 SeNPs 结合而成的 TCMP-SeNPs 可能具有较高的安全性。大量细胞毒性实验证明,TCMP-SeNPs 对正常细胞低毒或无毒性,甚至促进正常细胞增殖,其细胞毒性低于 SeNPs、 Na_2SeO_3 ^[18,30,34,53]。为了给 TCMP-SeNPs 在纳米医学和营养科学中通过口服给药的探索和未来探索提供证据,研究者对其进行了体内安全性评价。研究发现,PGP90-SeNPs 对小鼠的急性经口毒性[半数致死量(median lethal dose, LD_{50})=95.61 mg Se/kg]显著低于 Na_2SeO_3 (LD_{50} =4.93 mg Se/kg)、甲基硒代半胱氨酸(LD_{50} =14.6 mg Se/kg)和硒代蛋氨酸(LD_{50} =25.6 mg Se/kg)^[9],该实验与侯巍等^[54]研究结论相符。Ye 等^[37]通过分别给小鼠口服 EUP-SeNP 7 d 和 30 d 来评价短期和长期毒性,结果显示,无论 7 d 或是 30 d,对照组和 EUP-SeNP 组在体质量、血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及心脏、肝脏、脾脏、肺、肾脏、结肠每个器官的外观和苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, H&E)染色之间均没有显

著差异,表明口服 EUP-SeNP 在短期和长期内对机体没有毒性作用,并且具有良好的生物相容性。此外,Lan 等^[6]通过测量反映肝和肾功能的 4 个生化指标(ALT、AST、尿素氮和血肌酐)来评估山茱萸酸性多糖纳米硒(FCP-SeNPs)、FCP-3 和 SeNPs 治疗 H_{22} 荷瘤小鼠 20 d 后的毒性。结果显示,FCP-3 和 FCP-SeNPs 都不会引起肝或肾损害,且心脏、肝脏、脾脏、肺、肾的 H&E 染色检查无明显异常,这些发现共同表明,FCP-3 和 FCP-SeNPs 在体内没有引起显著的毒性或不良反应。不同的是,SFPS-SeNPs 会对 KM 小鼠产生一定的蓄积性毒性,但蓄积系数>5,属于轻度蓄积^[20]。综上,虽然 TCMP-SeNPs 在短期使用时表现出良好的安全性与生物活性,但目前缺乏其长期毒性数据。为确保 TCMP-SeNPs 在医疗和膳食领域的安全应用,未来研究应聚焦其长期毒性、遗传毒性及代谢蓄积效应,为其临床应用提供全面的非临床安全性信息参考。

6 TCMP-SeNPs 的应用

基于 TCMP-SeNPs 卓越的生物相容性、稳定性、生物活性和安全性,其在药品和食品领域展现出良好的应用前景。

6.1 药品领域

在药品领域,TCMP-SeNPs 的应用主要表现在 3 个方面。首先,可作为抗肿瘤、保肝、肠道保护等的潜在治疗或辅助性治疗药物。尤其在抗肿瘤方面,TCMP-SeNPs 在癌细胞和正常细胞之间表现出高度的选择性,可靶向杀伤癌细胞且对正常细胞的损伤较小或无损伤^[21,28,30]。其次,可作为药物递送载体。TCMP-SeNPs 既可以单独作为药物,还可以作为药物载体,与其他药物发挥协同作用。如 Rao 等^[55]在中药配伍理论的指导下,成功合成了负载丹参酮 II_A(tanshinone II_A, TSII_A)的黄芪多糖纳米硒(TSII_A@SeNPs-APS),这种设计提高了 APS 和 TSII_A 的生物利用度,具有高稳定性、高效递送和对脊髓损伤治疗的高疗效的益处,为通过纳米技术开发中药活性成分的协同效应以提高疗效提供了参考。此外,对于难溶性、有毒性药物,TCMP-SeNPs 载体可通过提高细胞摄取和控制释放达到增效减毒的目的。如相比具有难溶性和全身毒性的雷公藤甲素(triptolide, TP),负载 TP 的 LBP-SeNPs(LBP-SeNPs@TP)表现出增强的抗胰腺癌疗效和显著降低的毒性^[56]。最后,TCMP-SeNPs 可作为更安全的 Se 营养补充剂,替代现有临床 Se 制剂(如 Na_2SeO_3 、

富硒酵母、甲基硒代半胱氨酸),改善人体的 Se 营养状态,预防和治疗与 Se 缺乏相关的疾病。据报道,全球约有 15%的人口患有 Se 缺乏症^[57],而我国 18 岁及以上成人膳食 Se 摄入不足的比例高达 78.7%^[58]。

6.2 食品领域

在食品领域,TCMP-SeNPs 的应用同样表现在 3 个方面。首先,可作为功能性食品原料,用于开发有助于增强免疫力、抗氧化、调节肠道菌群、缓解体力疲劳等功效的功能性食品。其次,可作为 Se 营养补充剂,预防 Se 缺乏及相关疾病。此外,可作为食品包装材料。如 Zou 等^[59]将具有出色的 GSH-Px 样活性的银杏叶多糖纳米硒(Se-GBLP)加入可降解壳聚糖(chitosan, CS)中制成 CS/Se-GBLP 复合膜,复合膜表现出良好的机械性能、紫外-可见光阻隔性能、水蒸气渗透性和抗氧化活性,能够保持香蕉和圣女果的品质,显著延长其保质期。可见,TCMP-SeNPs 作为食品活性包装材料的应用前景值得期待,今后应在 TCMP-SeNPs 对食品包装材料理化性能和生物性能的提升、Se 的渗入迁移、环境影响等方面进一步深入研究。

7 结语

TCMP-SeNPs 作为一种新兴的纳米复合功能材料,结合了 TCMP 和 SeNPs 的固有优势,克服了它们的内在局限,显示出卓越的药动学特性、靶向递送能力及生物相容性和安全性,发挥出协同增效的抗肿瘤、抗氧化、抗炎、免疫调节等生物活性,在药品(作为新型药物/药物递送载体)和食品(作为高效安全的功能性食品成分/Se 营养补充剂/包装材料)领域展现出了极大的应用潜力。

尽管当前研究取得了积极发现,但仍存在诸多局限和盲区亟需重点突破:(1)构效关系不明确。当前研究多关注 TCMP-SeNPs 的尺寸对其生物效应的影响,却忽视了源头因素 TCMP 结构的影响。TCMP 结构不仅对 TCMP-SeNPs 的理化特性起着决定性影响,其功能基团还可发挥靶向递送作用,因此,未来研究可通过建立“TCMP 结构(相对分子质量/糖苷键类型/单糖组成/链构象)-SeNPs 特性(尺寸/晶型/表面电荷)-生物效应(吸收率/靶向性/药效)”三维数据库,结合机器学习进行构效关系图谱化预测。(2)作用机制深度解析不够。虽然观察到功效协同效应,但对协同作用的具体分子机制和信号通路网络的研究不够深入和系统,仍存在显著

的机制性空白。(3)缺乏长期安全性评估。现有研究集中于急性或亚急性毒性评估,虽表现出良好的安全性,但对其长期毒性、遗传毒性及代谢蓄积和对肠道菌群稳态的长期效应的深入研究仍不可或缺。

总之,TCMP-SeNPs 的研究虽已取得显著进展,但仍需更深入理解其构效关系、协同分子机制及临床转化路径。未来研究应加强多学科交叉合作,推动这一极具潜力的复合功能材料从基础研究走向实际应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴建军,邹剑,马致洁,等.从 2005—2023 年国家自然科学基金资助项目浅谈中药多糖的研究现状[J].中草药,2024,55(4):1053-1062.
- [2] 曾祥乐,王海蓉,张雅文,等.多糖新型制剂的研究进展[J].牡丹江医学院学报,2022,43(1):122-125.
- [3] Chen C X, Yang Z, Ma J J, et al. Recent research progress on the biological functions, synthesis and applications of selenium nanoparticles [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2025, 1252: 124448.
- [4] 钟泽梁,洪碧红,肖美添,等.多糖纳米硒的制备、功能和在食品领域应用的研究进展[J].食品科学,2023,44(19):308-319.
- [5] Zhang S J, Song Z T, Shi L J, et al. A dandelion polysaccharide and its selenium nanoparticles: Structure features and evaluation of anti-tumor activity in zebrafish models [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 270: 118365.
- [6] Lan H Y, Xu J, Zong W, et al. Immunomodulatory effects of *Fructus corni* acidic polysaccharide and its selenium nanoparticles composites in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(Pt 2): 136818.
- [7] Zhang W J, Zhang J, Ding D J, et al. Synthesis and antioxidant properties of *Lycium barbarum* polysaccharides capped selenium nanoparticles using tea extract [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46(7): 1463-1470.
- [8] 史梦华,任瑞芳,郑涵予,等.多糖纳米硒的制备、表征和生物活性的研究进展[J].食品科技,2022,47(3):8-14.
- [9] 董晓丹.桔梗多糖结构、纳米硒修饰及抗肿瘤活性研究[D].天津:天津科技大学,2022.
- [10] Liu G Y, Yang X, Zhang J X, et al. Synthesis, stability and anti-fatigue activity of selenium nanoparticles stabilized by *Lycium barbarum* polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 179: 418-428.
- [11] Hu S Q, Hu W C, Li Y R, et al. Construction and structure-activity mechanism of polysaccharide nano-selenium carrier [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 116052.

- [12] 郑巧. 亚临界水温度效应对生姜多糖结构和活性的影响规律、机制及其稳定硒纳米颗粒的应用研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2024.
- [13] Zhang J X, Ji T, Yang X, *et al.* Properties of selenium nanoparticles stabilized by *Lycium barbarum* polysaccharide-protein conjugates obtained with subcritical water [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 205: 672-681.
- [14] Yu J, Dong X D, Jiao J S, *et al.* The inhibitory effects of selenium nanoparticles modified by fructose-enriched polysaccharide from *Codonopsis pilosula* on HepG2 cells [J]. *Ind Crops Prod*, 2022, 176: 114335.
- [15] Guo K, Yang X X, Wang J, *et al.* Synthesis and bioactivity of selenium nanoparticles from *Tussilago farfara* L. polysaccharides: Antioxidant properties and MCF-7 cell inhibition [J]. *Chem Biodivers*, 2025, 22(6): e202402677.
- [16] Xiao Y D, Huang Q L, Zheng Z M, *et al.* Construction of a *Cordyceps sinensis* exopolysaccharide-conjugated selenium nanoparticles and enhancement of their antioxidant activities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 99: 483-491.
- [17] Wang H M, Li C, Li Y Z, *et al.* Preparation, physicochemical characterization and functional properties of selenium nanoparticles stabilized by polysaccharides from the seeds of *Plantago asiatica* L [J]. *J Sci Food Agric*, 2025, 105(7): 3582-3592.
- [18] Yang R D, Liu S Y, Wang F F, *et al.* Construction and characterization of *Laminaria* polysaccharide functionalized selenium nanoparticles based on an activity-oriented approach [J]. *Process Biochem*, 2024, 147: 544-553.
- [19] Li X L, Li Y, Wang X Y, *et al.* Preparation, characterization, and bioactivities of polysaccharide-nano-selenium and selenized polysaccharides from *Acanthopanax senticosus* [J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1418.
- [20] 赵洪英. 羊栖菜多糖纳米硒的安全性研究及对帕金森病大鼠模型的保护作用 [D]. 广州: 华南理工大学, 2022.
- [21] Gao X, Li X F, Mu J J, *et al.* Preparation, physicochemical characterization, and anti-proliferation of selenium nanoparticles stabilized by *Polyporus umbellatus* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 152: 605-615.
- [22] Gao F, Liu H M, Han H, *et al.* Ameliorative effect of *Berberidis Radix* polysaccharide selenium nanoparticles against carbon tetrachloride induced oxidative stress and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1058480.
- [23] Jiao J S, Yu J, Ji H Y, *et al.* Synthesis of macromolecular *Astragalus* polysaccharide-nano selenium complex and the inhibitory effects on HepG2 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 211: 481-489.
- [24] Zhang S J, Gao R J, Ding B C, *et al.* Antihepatoma activity of *Marsdenia tenacissima* polysaccharide-decorated selenium nanoparticles by regulating the Bax/Bcl-2/Caspases and p21/Akt/cyclin A2 signaling pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279: 134981.
- [25] Cui D X, Ma J, Liang T T, *et al.* Selenium nanoparticles fabricated in laminarin polysaccharides solutions exert their cytotoxicities in HepG2 cells by inhibiting autophagy and promoting apoptosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 137: 829-835.
- [26] Ji H Y, Lou X W, Jiao J S, *et al.* Preliminary structural characterization of selenium nanoparticle composites modified by *Astragalus* polysaccharide and the cytotoxicity mechanism on liver cancer cells [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1561.
- [27] Zhang X, Xiao Y D, Huang Q L. The cellular uptake of *Cordyceps sinensis* exopolysaccharide-selenium nanoparticles and their induced apoptosis of HepG2 cells via mitochondria- and death receptor-mediated pathways [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 247: 125747.
- [28] Zhang S H, Wang Y, Wang M Q, *et al.* Construction and anti-pancreatic cancer activity of selenium nanoparticles stabilized by *Prunella vulgaris* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 278(Pt 3): 134924.
- [29] Zhou L N, Li Y L, Gong X T, *et al.* Preparation, characterization, and antitumor activity of *Chaenomeles speciosa* polysaccharide-based selenium nanoparticles [J]. *Arab J Chem*, 2022, 15(8): 103943.
- [30] Hu N, Gao Z W, 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.
- [31] Yao M X, Deng Y, Zhao Z M, *et al.* Selenium nanoparticles based on *Morinda officinalis* polysaccharides: Characterization, anti-cancer activities, and immune-enhancing activities evaluation *in vitro* [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2426.
- [32] Wang X L, Liu W H, Li Y L, *et al.* Preparation and anti-tumor activity of selenium nanoparticles based on a polysaccharide from *Paeonia lactiflora* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 232: 123261.
- [33] Long Y, Ji H F, Yang J J, *et al.* Immunoregulatory effects of *Codonopsis pilosula* polysaccharide modified selenium nanoparticles on H₂₂ tumor-bearing mice [J]. *Foods*, 2024, 13(24): 4073.
- [34] Cao M Y, Qian Y F, Sun Z P, *et al.* Preparation, characterization, and stability of selenium nanoparticles decorated with *Mori Fructus* polysaccharide and its protective effects in bisphenol A-induced Sertoli cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 294: 139463.

- [35] 高飞, 李友英, 范潇, 等. 藏黄连多糖-硒纳米颗粒的制备、结构表征及体外抗炎活性 [J]. 现代食品科技, 2022, 38(11): 175-184.
- [36] Wang J G, Zhang Y F, Yuan Y H, *et al.* Immunomodulatory of selenium nano-particles decorated by sulfated *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 68: 183-189.
- [37] Ye R H, Guo Q Y, Huang J Q, *et al.* *Eucommia ulmoides* polysaccharide modified nano-selenium effectively alleviated DSS-induced colitis through enhancing intestinal mucosal barrier function and antioxidant capacity [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 222.
- [38] 杨文娜. 阳离子化和硒化中药麦冬多糖治疗炎症性肠病的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2022.
- [39] Du H X, Tan X Y, Li Z X, *et al.* Effects of *Schisandra chinensis* polysaccharide-conjugated selenium nanoparticles on intestinal injury in mice [J]. *Animals*, 2023, 13(5): 930.
- [40] Xu Y, Wang X C, Jiang W, *et al.* *Angelica sinensis* polysaccharides modified selenium nanoparticles for effective prevention of acute liver injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 263(Pt1): 130321.
- [41] 赵晴雪, 宋高臣, 单荣, 等. 半枝莲多糖纳米硒治疗肝癌模型小鼠炎症作用机制的研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2025, 41(5): 512-517.
- [42] Long Y, Yang J J, Ji H F, *et al.* Gut microbiota mediated immunoregulatory effects of *Dendrobium officinale* polysaccharides-selenium nanoparticles complexes [J]. *Food Biosci*, 2025, 69: 107033.
- [43] 杜红旭, 苏利娟, 何政科, 等. 五味子多糖纳米硒的体外抗氧化和肠道菌群调节作用研究 [J]. 畜牧兽医学报, 2024, 55(7): 3234-3245.
- [44] 牛超飞. 霍山石斛多糖结构表征及其纳米硒产物制备和生物活性研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2024.
- [45] Xiao Z P, Zhou J L, Chen H Q, *et al.* Synthesis, characterization and MAFLD prevention potential of *Ganoderma lucidum* spore polysaccharide-stabilized selenium nanoparticles [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(Pt3): 136962.
- [46] 侯巍, 李国清, 赵稷, 等. 纳米硒桔梗多糖复合物的降糖作用研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2019, 36(3): 1-4.
- [47] Xiao Y D, Zhang X, Huang Q L. Protective effects of *Cordyceps sinensis* exopolysaccharide-selenium nanoparticles on H₂O₂-induced oxidative stress in HepG2 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 213: 339-351.
- [48] Xiao Y D, Huang Q L, Zheng Z M, *et al.* Selenium release kinetics and mechanism from *Cordyceps sinensis* exopolysaccharide-selenium composite nanoparticles in simulated gastrointestinal conditions [J]. *Food Chem*, 2021, 350: 129223.
- [49] Zhang J X, Yang X, Ji T, *et al.* Digestion and absorption properties of *Lycium barbarum* polysaccharides stabilized selenium nanoparticles [J]. *Food Chem*, 2022, 373(Pt B): 131637.
- [50] Liu G Y, Ji T, Pan J W, *et al.* Study on the digestion and absorption property of *Lycium barbarum* polysaccharide-protein stabilized selenium nanoparticles from the perspective of stability *in vitro* [J]. *LWT*, 2024, 198: 115921.
- [51] Zhang X, Xiao Y D, Huang Q L. Investigation of cellular uptake and transport capacity of *Cordyceps sinensis* exopolysaccharide-selenium nanoparticles with different particle sizes in Caco-2 cell monolayer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 1): 130060.
- [52] Hadrup N, Ravn-Haren G. Toxicity of repeated oral intake of organic selenium, inorganic selenium, and selenium nanoparticles: A review [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2023, 79: 127235.
- [53] Chen W W, Cheng H, Xia W S. Construction of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide functionalized selenium nanoparticles for the enhancement of stability and antioxidant activity [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 240.
- [54] 侯巍, 侯丽然, 张云杰, 等. 纳米硒桔梗多糖复合物对 CCl₄ 致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2018, 39(1): 308-311.
- [55] Rao S Y, Lin Y P, Lin R, *et al.* Traditional Chinese medicine active ingredients-based selenium nanoparticles regulate antioxidant selenoproteins for spinal cord injury treatment [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 278.
- [56] Li X F, Su Y F, Lin N, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharide-stabilized selenium nanoparticles deliver triptolide to induce apoptosis for pancreatic cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(17): 17108-17122.
- [57] Ekumah J N, Ma Y K, Akpabli-Tsigbe N D K, *et al.* Global soil distribution, dietary access routes, bioconversion mechanisms and the human health significance of selenium: A review [J]. *Food Biosci*, 2021, 41: 100960.
- [58] 蔡姝雅, 唐增煦, 赵丽云, 等. 中国 18 岁及以上成人膳食硒的摄入状况 [J]. 中国食物与营养, 2024, 30(10): 78-83.
- [59] Zou J H, Zhong H M, Jiang C, *et al.* *Ginkgo biloba* leaf polysaccharide-stabled selenium nanozyme as an efficient glutathione peroxidase mimic for the preservation of bananas and cherry tomatoes [J]. *Food Chem*, 2024, 459: 140443.

[责任编辑 赵慧亮]