

黄芪硒多糖的制备、结构、活性及应用研究进展

陈方圆¹, 姚进龙¹, 王 盼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: 黄芪多糖 (*Astragalus polysaccharides*, APS) 是黄芪的主要活性成分, 具有多种药理活性, 但因其高相对分子质量、低溶解性导致生物利用度较低, 限制了其临床应用。硒化修饰可有效改善其理化特性及生物活性, 形成硒化黄芪多糖 (Se-APS) 和黄芪多糖纳米硒 (APS-SeNPs)。通过系统综述黄芪硒多糖的制备方法、结构特性、生物活性及构效关系, 并展望其应用前景。目前制备方法主要包括生物转化法和化学合成法, 硒化后产物溶解性、稳定性显著提高, 并可形成粒径均匀的纳米颗粒, 生物利用度明显提升。研究表明, 黄芪硒多糖表现出优于 APS 的抗氧化、免疫调节、抗肿瘤、保肝等药理活性, 且 APS-SeNPs 可作为良好药物载体与其他活性成分协同增效。构效关系表明其活性与硒含量、相对分子质量及纳米结构密切相关。目前该领域仍面临硒化位点解析不足、系统毒理学研究缺乏等挑战, 后续应加强制备工艺优化、安全性评价及临床转化研究, 推动其在医药和功能食品领域的应用与发展。

关键词: 黄芪多糖; 硒多糖; 纳米硒; 生物活性; 构效关系; 抗肿瘤; 免疫调节; 保肝

中图分类号: R28

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2026)01-0345-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.031

Research progress on preparation, structure, activities and application of selenium-containing *Astragalus polysaccharides*

CHEN Fangyuan¹, YAO Jinlong¹, WANG Pan¹, WANG Jilong²

1. Gansu Health Vocational College, Lanzhou 730207, China

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

Abstract: *Astragalus polysaccharides* (APS) are the principal bioactive constituents of Huangqi (*Astragali Radix*), exhibiting diverse pharmacological activities. However, their clinical application is limited by challenges including high molecular weight, low solubility, and consequently poor bioavailability. Selenization modification has emerged as an effective strategy to improve the physicochemical properties and biological functions of APS, leading to the formation of selenized APS (Se-APS) and APS-selenium nanoparticles (APS-SeNPs). This review systematically summarizes the preparation methods, structural characteristics, biological activities, and structure-activity relationships of selenium-containing APS derivatives, and discusses their application prospects. Primary preparation techniques include biological transformation and chemical synthesis approaches. Following selenization, the resulting products demonstrate significantly improved solubility, stability, and bioavailability, and can form uniformly sized nanoparticles. Research indicates that selenium-containing APS derivatives exhibit superior pharmacological efficacy compared to native APS, including enhanced antioxidant, immunomodulatory, antitumor, and hepatoprotective activities. Furthermore, APS-SeNPs can serve as effective drug delivery carriers and show synergistic effects when combined with other bioactive compounds. Structure-activity relationship studies suggest that their bioactivity is closely associated with selenium content, molecular weight, and nanostructural attributes. Nevertheless, several challenges remain in this field, such as insufficient characterization of selenization sites and a lack of systematic toxicological evaluation. Future research should focus on optimizing preparation processes, strengthening safety assessments, and promoting clinical translation to advance their applications in the pharmaceutical and functional food industries.

收稿日期: 2025-10-17

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 (ZYG202005)

作者简介: 陈方圆, 女, 副教授, 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

Key words: *Astragalus* polysaccharides; selenium polysaccharides; selenium nanoparticles; bioactivity; structure-activity relationship; antitumor; immune modulation; hepatoprotection

黄芪多糖 (*Astragalus* polysaccharides, APS) 是黄芪中含量最高的活性成分, 属于天然大分子混合物, 主要由葡聚糖和杂多糖组成, 相对分子质量分布范围宽泛^[1]。APS 具有免疫调节、抗肿瘤、抗衰老、抗病毒、抗炎、保肝及降血糖等药理活性^[2], 已成为当前中药多糖研究的热点之一^[3]。尽管其在癌症辅助治疗中以注射剂形式投入临床应用, 但整体应用范围仍较为有限, 主要原因在于其大相对分子质量、低溶解度和较大分子体积所导致的生物利用度较低^[4]。近年来, 通过硒化修饰及纳米化技术的引入, APS 的上述局限性正得到有效改善, 为其应用拓展提供了新的可能。

硒是人体必需的微量元素, 作为多种硒蛋白和酶的关键催化中心, 在抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗糖尿病、抗抑郁、免疫增强、心血管保护、生育促进、甲状腺激素调节及解毒等方面发挥着重要的生物学功能^[5], 被誉为“生命的火种”“长寿元素”“抗癌之王”等。人体缺硒可引发克山病、大骨节病、甲状腺功能异常、心血管疾病及多种癌症^[6]。值得注意的是, 人体无法自主合成硒, 必须依赖外源摄入。尽管膳食是硒的主要来源, 我国 18 岁及以上成年人中膳食硒摄入不足 (低于 50 $\mu\text{g}/\text{d}$) 的比例高达 78.7%^[7], 因此补充硒剂对维持健康具有重要意义。然而, 传统硒补充剂如亚硒酸钠 (Na_2SeO_3) 的安全窗口较窄, 应用受到限制。近年研究发现, 将硒与多糖结合形成硒多糖 (包括硒化多糖^[8]和多糖纳米硒^[9]), 可实现减毒增效和功能互补, 已成为研究新趋势。

在此背景下, 硒与黄芪多糖的结合, 即黄芪硒多糖, 包括硒化黄芪多糖 (selenized *Astragalus* polysaccharides, Se-APS) 和黄芪多糖纳米硒 (*Astragalus* polysaccharides-selenium nanoparticles, APS-SeNPs), 受到广泛关注并取得显著研究进展。本文系统综述黄芪硒多糖的制备方法、结构特征、生物活性及应用潜力, 为该领域的深入研究和开发提供理论参考。

1 黄芪硒多糖的制备

1.1 生物转化法

生物转化法是利用植物或微生物的代谢过程将外源无机硒转化为硒多糖, 具体包括以下 2 种方式。

1.1.1 植物转化法 该方法通过黄芪植株在生长过程中吸收并代谢土壤或叶面喷施的外源硒, 将其转化为 Se-APS, 随后经传统多糖提取与纯化步骤获得产物。吴应亮等^[10]采用水提醇沉法从恩施高硒区种植的黄芪中提取出硒质量分数为 1.06 $\mu\text{g}/\text{g}$ 的粗 Se-APS; Li 等^[11]从内蒙古 5 个主产地的蒙古黄芪中, 经水提醇沉、透析及脱蛋白等步骤, 获得硒质量分数为 0.22~2.03 mg/kg 的粗 Se-APS。然而, 上述研究均未对 Se-APS 的精细结构及硒的具体结合位点进行解析。植物转化法的优势在于利用天然生长过程实现硒的有机转化, 符合绿色制备理念; 但其获取过程受硒形态、浓度、黄芪吸收与代谢途径及提取纯化工艺等多种因素影响, 导致该方法存在生产周期长、硒含量及转化率偏低等问题, 在实验设计与实施中仍面临较大挑战。

1.1.2 微生物转化法 该方法通过在含有 APS 的细菌或真菌培养基中添加硒源, 利用微生物自身酶系统在适宜培养条件下将无机硒转化为 Se-APS。陈弘^[12]以黑曲霉为菌株, 在含 Na_2SeO_3 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的培养基中发酵 7 d, 获得的 Se-APS 中硒质量分数达 (14.572 ± 1.403) mg/kg 。微生物转化法具有菌体生长快、代谢能力强、环境友好等优点, 可实现硒的高效转化; 但目前该工艺尚不成熟, 其效果易受微生物种类、硒耐受能力、遗传稳定性及培养条件的影响。

1.2 化学合成法

化学合成法通过硒试剂与多糖链上的活性基团 (如 -OH、-NH₂ 和 -CHO) 发生反应, 以共价或非共价方式将硒引入多糖结构中。与生物法相比, 化学法工艺更可控、效率更高, 所得硒多糖通常具有更高的硒含量。需要特别指出的是, 不同化学合成方法因其反应机制和条件的差异, 会导致硒在多糖链上的结合形态和取代位点存在显著不同。目前用于制备黄芪硒多糖的化学方法主要包括以下几种。

1.2.1 硝酸-亚硒酸钠 (HNO_3 - Na_2SeO_3) 法 HNO_3 - Na_2SeO_3 法由于硒化效率高、反应条件简单已成为制备 Se-APS 最常用的方法, 具体操作步骤为将 APS 溶于 HNO_3 溶液, 与 Na_2SeO_3 和 BaCl_2 反应, 硒化结束后沉淀、透析去除残余离子, 浓缩、冷冻干燥。其硒化反应表现出一定的区域选择性, 在酸性条件下,

亚硒酸基可与多糖链中单糖上多个位置的-OH 发生取代。研究表明, 由于 C-6 位的伯-OH 空间位阻小、反应活性高, 通常成为最主要的取代位点; 而 C-1~4 位仲-OH 也可能在不同程度上参与反应, 具体的取代模式与取代度受底物多糖结构固有属性及硒化反应条件的共同调控。Huang 等^[13]采用该法对以 (1→4)- α -D-Glcp 为主链和 (1→6)- α -D-Glcp 为支链组成的 APS 进行硒化修饰, 通过傅里叶变换红外光谱分析, 在 Se-APS 中观察到了 O-Se-C (613 cm^{-1})、Se=O (897 cm^{-1}) 和 O-Se-O ($1\,094\text{ cm}^{-1}$) 的特征吸收峰, 证实了 -OSeO₂H 基团的成功引入。进一步的 ¹³C-NMR 和 ¹H-NMR 谱图分析为硒化位点提供了关键证据, 与 APS 相比, Se-APS 的 ¹³C-NMR 谱中出现了归属于 O₆ 取代碳的新信号 (δ : 65.85), 并且 C-1 信号区 (δ : 90~100) 发生多重分裂, 通常是由于

C-2 位-OH 被强吸电子基团 (-OSeO₂H) 取代后, 对异头碳 (C-1) 的化学环境产生显著影响所致; 在 ¹H-NMR 谱中, Se-APS 于 δ : 3.33、5.71 处出现了新的质子信号, 分别被指认为 C-6 位被取代后 H₆ 的位移及 C-2 位被取代后对 H₁ 环境的影响。上述 NMR 谱图的显著差异共同证实, 在该特定 APS 结构中, -OSeO₂H 基团优先取代在葡萄糖单元的 C-6 和 C-2 位上 (图 1)。此外, 对于线性 (1→6)- α -D-Glcp 结构的多糖, 因 C-6 位已参与糖苷键连接而不可用于硒化, 其反应位点则被导向葡萄糖残基的 C-2~4 的仲-OH。同时, 链末端的还原性糖的 C-1 位也可被硒化, 如板栗硒多糖的研究所示 (图 2)^[14]。综上, HNO₃-Na₂SeO₃ 法可实现以 C-6 位为主、其他位点为辅的硒化模式, 但其取代度与精确的位点分布受多重因素影响, 实现位点特异性硒化仍具挑战。

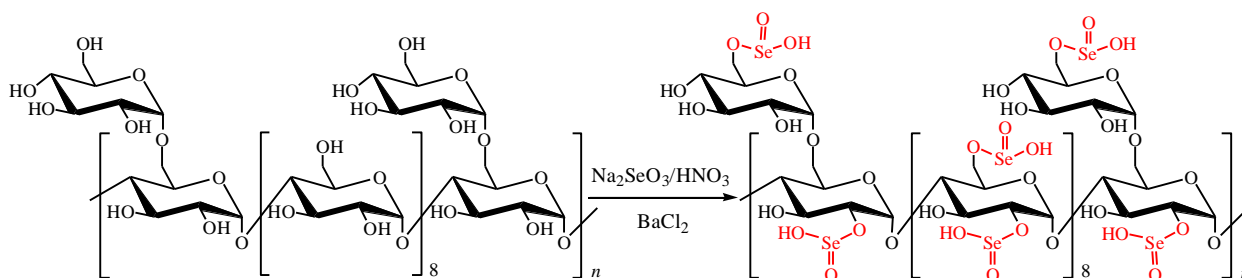


图 1 HNO₃-Na₂SeO₃ 法合成 Se-APS 的示意图

Fig. 1 Synthesis schematic of Se-APS via HNO₃-Na₂SeO₃ method

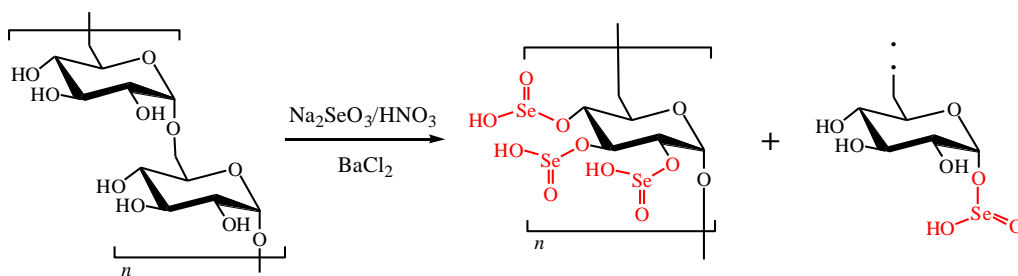


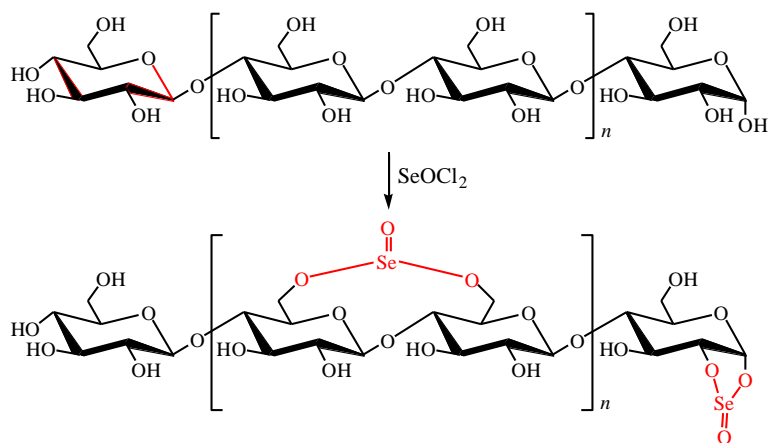
图 2 HNO₃-Na₂SeO₃ 法硒化 (1→6) 连接多糖的示意图

Fig. 2 Synthesis schematic of selenization of (1→6)-linked polysaccharides via HNO₃-Na₂SeO₃ method

1.2.2 二氯化硒 (SeOCl₂) 法 SeOCl₂ 是一种针对多糖-OH 的强酰化剂, 操作时需将多糖溶于无水吡啶中, 在氮气保护和冰浴等条件下加入 SeOCl₂ 进行硒化反应后透析、醇沉、冷冻干燥。该方法的关键特征在于其独特的环化硒化机制, 当 SeOCl₂ 与多糖反应时, 多糖单糖中具有顺式关系的 2 个相邻-OH 可以形成五元含硒环, 或与相邻单糖 C-6 位的 2 个-OH 相互作用形成环状亚硒酸酯。因此, SeOCl₂ 可与 APS 的 α -还原糖中 C-1 和 C-2 位的 2 个顺式-

OH 及 2 个相邻单糖 C-6 位的-OH 形成环状亚硒酸酯 (图 3), 得到含硒质量为 16.82 mg/g 的 Se-APS^[15]。这种环状结构使得硒的取代位点和化学形态与 HNO₃-Na₂SeO₃ 法的线性取代明显不同, 但由于 SeOCl₂ 不易制备、易挥发、易分解、高毒性及硒化反应操作复杂, SeOCl₂ 法的应用并不常见。

1.2.3 亚硒酸钠-抗坏血酸 (Na₂SeO₃-vitamin C, Na₂SeO₃-Vc) 法 该方法用于制备 APS-SeNPs, 操作步骤为将 Na₂SeO₃ 溶液与 APS 溶液混合, 随后

图 3 SeOCl_2 法合成 Se-APS 的示意图Fig. 3 Synthesis schematic of Se-APS via SeOCl_2 method

加入 Vc 并持续搅拌直至反应完全, 透析后冷冻干燥。该方法的硒结合机制与前 2 种共价修饰方法有本质区别, 其机制是利用 Vc 将 Na_2SeO_3 还原为 Se^0 , 硒原子聚集形成团簇, 并通过与 APS 形成 $\text{O-H}\cdots\text{Se}$ 或 $\text{C-O}\cdots\text{Se}$ 等相互作用沿 APS 链吸附和包裹, 形

成稳定分散的 APS-SeNPs (图 4)。Jiao 等^[16]通过该法制得硒质量分数为 22.10%、平均粒径为 62.3 nm 的球形 APS-SeNPs。在此结构中, 硒主要以零价纳米单质 (Se^0) 形态被多糖链物理包覆, 而非共价取代到多糖的特定碳位上。

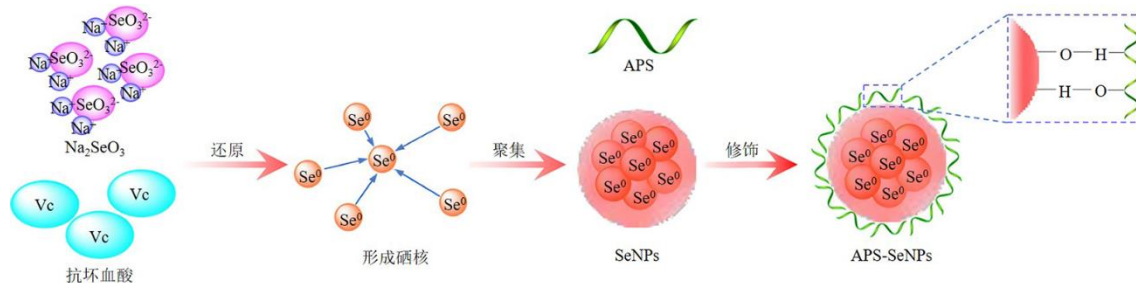


图 4 APS-SeNPs 形成机制示意图

Fig. 4 Schematic diagrams of formation mechanism of APS-SeNPs

2 黄芪硒多糖的结构与物理性质

APS 因其相对分子质量和空间体积大及溶解性差等特性, 生物利用度较低, 限制了其实际应用。通过硒化修饰获得的黄芪硒多糖在结构和物理性质方面表现出显著优化, 为提升其生物活性与应用潜力提供了重要基础。

2.1 分子结构的定向调控与功能增强

硒化修饰可定向调控多糖的分子特性。多数研究中, Se-APS 的相对分子质量较 APS 有所降低, 如经 $\text{HNO}_3\text{-Na}_2\text{SeO}_3$ 法制备的 Se-APS 相对分子质量从 1.23×10^4 降至 1.00×10^4 ^[13], 该变化有助于减小其流体力学体积, 从而改善溶解性及生物膜通透性。值得注意的是, 在 Na_2SeO_3 -柠檬酸钠反应体系中, 相对分子质量由 5.233×10^4 略增至 5.894×10^4 ^[17], 表明反应条件对产物相对分子质量具有重要影响。在微

波辅助合成中, 尽管表观相对分子质量增加, 但因分子链折叠或交联, 其水合粒径并未显著增大, 形成更致密且水合良好的构象^[18], 有利于提升溶解性与吸收效率。

结构表征证实, 硒化修饰并未改变 APS 的基本骨架结构, 如无论 APS 还是 Se-APS, 均保持着完整的 (1→4)- α -D-主链与 (1→6)- α -D-支链^[13]或 (1→4)- β -D-主链^[15]骨架, 确保了 Se-APS 能够继承并发挥 APS 固有的有益生物活性。而硒化修饰核心的结构变化在于通过可控的硒化反应在 APS 的特定位点共价引入了具有高反应活性的含硒官能团 (硒酯), 如通过 $\text{HNO}_3\text{-Na}_2\text{SeO}_3$ 法可使葡萄糖残基的 C-6、C-1~4 位上的 -OH 被 -OSeO₂H 基团取代 (图 1、2), SeOCl_2 法可在其末端还原葡萄糖单元的 C-1 与 C-2 顺式 -OH 形成五元环亚硒酸酯, 及在相

邻糖残基的 C-6 位 -OH 间形成 -O-Se(=O)-O- 硒桥。上述分子结构的可控变化,直接奠定了其增强的生物活性与更广阔的应用潜力。相比之下,APS-SeNPs 体系中硒与多糖之间主要通过 O-H...Se 氢键结合,形成“APS 壳-SeNPs 核”复合结构,其化学结构基本不变,没有新的共价键形成^[16,19-21],但 APS 从独立的大分子变为纳米颗粒的稳定外壳和功能部分,实现了生物功能的协同增强。2 类结构演变均在不破坏 APS 基本骨架的前提下,通过共价或非共价策略引入硒活性中心,为增强其生物功能奠定了化学基础。

2.2 微观形貌与分散态的显著改善

APS 表面呈现由交联链形成的复杂致密网络结构,并以聚集状态存在,溶解缓慢并易沉淀,限制了其生物应用。相比之下,Se-APS 多呈现疏松、多孔或团簇状结构^[13,17-18],比表面积显著增加,有利于水分渗透与快速溶解。此外,其平均粒径的减小进一步优化了溶解特性。尤其值得注意的是,APS-SeNPs 呈粒径为 50~100 nm、均匀分散的球形纳米颗粒^[16,19-21]。纳米尺度效应不仅大幅提高了体系的溶解性与分散稳定性,还显著增强了其穿越生物屏障的能力,从物理形态上有效克服了 APS 因分子体积过大所致的吸收限制,为高效递送提供了有利条件。

2.3 关键物理性质的系统提升

硒化修饰在多方面显著优化了黄芪硒多糖的物理性质:X 射线衍射表明其结晶度明显降低,转变为无定形结构,极大提升了溶解性能^[18];ζ 电位绝对值升高(表面负电性增强)赋予其更强的静电稳定性,有效防止聚集;热重分析显示热分解温度升高且总失重率降低,证明其热稳定性显著改善^[17],有利于生产和储存过程中的成分完整性。这些性质的系统提升共同应对了 APS 生物利用度低的瓶颈问题。

然而,该领域仍面临一些挑战:硒化位点与取代度的精准解析技术尚不成熟,缺乏统一表征标准;不同制备方法所得产物在相对分子质量、形态和硒存在形式等方面差异较大,阻碍了统一构效关系的建立。未来研究应致力于发展高效精准的结构解析方法(如多维核磁共振与高分辨率质谱技术、AnnoSePS 多层注释策略^[22]),以明确硒的结合位点与分子构型;并应系统探索不同硒化工艺对产物性质的影响,建立结构参数与功能活性之间的对应关系。总体而言,黄芪硒多糖在结构与物理性质方面

的显著优势为其在医药与功能食品领域的应用奠定了坚实基础。

3 黄芪硒多糖的生物活性

APS 和硒均具有抗氧化、免疫调节、抗肿瘤、抗病毒和保肝等生物活性,二者结合形成的 Se-APS 和 APS-SeNPs 表现出显著的协同增效作用,其生物活性优于单独使用的 APS、Na₂SeO₃ 或 SeNPs。

3.1 抗氧化

氧化应激是氧化剂与抗氧化防御系统失衡所致,参与多种疾病的发生与发展。研究显示,Se-APS 通常表现出比 APS 更强的抗氧化能力,能更有效地清除羟自由基($\cdot\text{OH}$)、超氧阴离子($\text{O}_2^{\cdot-}$)、1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)自由基和 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,并保护细胞免受氧化损伤^[13,18,23-24]。不过,Meng 等^[17]发现除对脂质过氧化的清除作用外,Se-APS 对多种自由基的清除能力及综合抗氧化活性反而低于 APS,这可能与其制备方法有关。APS-SeNPs 虽可清除 DPPH 和 ABTS 自由基^[21],但目前缺乏与 APS 的直接活性比较。

此外,Se-APS 能更有效地提升内源性抗氧化酶活性,如谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)。如注射 Se-APS 的雏鸡血清中 GSH-Px、SOD、CAT 活性显著提高,丙二醛含量降低^[24];在蛋鸡日粮中添加 Se-APS 也可显著提高血清 SOD 活性并降低丙二醛水平^[25];口服 Se-APS 也能够显著提升 CCl₄ 处理大鼠肝组织总抗氧化能力及 GSH-Px 和 SOD 活性,并降低丙二醛水平,且可显著上调谷胱甘肽过氧化物酶 1(glutathione peroxidase 1, GPX1)、SOD1、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)等抗氧化基因的表达,提示其可能通过激活 Nrf2/抗氧化反应元件信号通路增强抗氧化应答。这些结果表明,Se-APS 在增强自由基清除能力和内源性抗氧化防御方面优于 APS,其增效机制可能与硒的氧化还原特性及参与谷胱甘肽代谢有关。

然而,Se-APS 的深层抗氧化机制尚未完全明确。未来研究可聚焦于氧化酶如诱导型一氧化氮合酶活性抑制,及丝裂原活化蛋白激酶、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、Nrf2/Kelch 样 ECH 相

关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 等信号通路的调控机制。同时, 应加强 APS-SeNPs 在抗氧化活性与机制方面的研究。

3.2 免疫调节

APS 和硒均具有良好的免疫调节功能。注射用 APS (国药准字 Z20040086) 作为临床药物, 常用于改善化疗患者的白细胞水平及免疫功能, 其升白效果与进口药“惠尔血”相当^[26]。现有研究表明, Se-APS 在促进淋巴细胞增殖、调节细胞因子和免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 水平方面优于 APS。动物实验中, 注射 Se-APS 可显著提高雏鸡血液淋巴细胞增殖率、血清抗体效价及白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-2、 γ 干扰素水平^[24]; 日粮中添加 Se-APS 的蛋鸡在 21、42 日龄时, 血清细胞因子 [如 IL-2、IL-4、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素] 及 IgA、IgM、sIgA 含量均显著高于 APS 组和对照组^[25]。表明硒化修饰显著增强了 APS 的细胞与体液免疫调节功能, Se-APS 具备开发为免疫调节类药物或功能性食品原料的潜力。今后需建立人源化模型深入探索其机制, 其中肠道菌群介导的免疫调节作用^[27]值得重点关注。

3.3 抗肿瘤

癌症仍是全球主要死因, 据国际癌症研究机构数据, 2022 年全球癌症死亡病例达 974 万例, 其中我国约占 260 万例, 位居首位^[28]。APS 虽具抗肿瘤活性, 但直接抑制肿瘤增殖的作用较弱, 主要依赖免疫促进机制间接起效, 而硒元素素有“抗癌之王”之称。多项研究表明, Se-APS 和 APS-SeNPs 对多种癌细胞系 (如人肝癌 HepG2/H22、人乳腺癌 MCF-7、人胃癌 SGC-7901、人肺癌 A549、小鼠结肠癌 CT26、小鼠腹水瘤 S180 细胞等) 均表现出比 APS 更强的抑制效果^[29-34]。如张亚非等^[35]报道 APS 对肉瘤的抑瘤率为 23.66%, 而 Se-APS 高达 51.14%。其抗肿瘤机制主要包括诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制自噬及增强免疫等。具体而言, APS-SeNPs 可激活线粒体凋亡途径, 调控 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达, 促进细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 释放^[16,19]; 可将细胞周期阻滞于 S 期, 并抑制自噬过程, 影响微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II) 和 p62 等自噬相关蛋白^[36]; Se-APS 还

能增强荷瘤小鼠免疫功能, 提高胸腺/脾脏指数, 促进 IL-2、TNF- α 等细胞因子分泌^[12]。综上, Se-APS 和 APS-SeNPs 通过多机制协同发挥抗肿瘤作用, 展现出良好的药物开发前景。目前研究仍以体外实验为主, 亟需开展更系统的体内药效评价和分子机制探索。

3.4 保肝

Se-APS 展现出卓越的保肝活性, 其作用显著优于 APS 或 Na_2SeO_3 。研究表明, Se-APS 能有效缓解 CCl_4 等有毒物质诱导的肝损伤, 表现为显著降低血清转氨酶水平、改善肝组织病理学病变 (如坏死、炎性浸润及纤维化)^[37-38]。其保肝机制是多通路协同作用的结果: 一方面, 通过上调 Nrf2 通路增强抗氧化酶 (GSH-Px、SOD) 活性, 减轻氧化应激; 另一方面, 通过抑制库普弗细胞 (Kupffer cells, KCs) 活化和 NF- κB 通路, 下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子释放, 有效控制炎症反应。同时, Se-APS 还能抑制肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 活化, 降低 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、I 型胶原、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 等促纤维化因子表达, 并诱导其凋亡, 从而发挥抗肝纤维化作用。此外, 其也可能通过调节自噬相关基因 7 (autophagy-related gene 7, ATG7) 和 LC3-II 的表达参与肝保护。这些发现表明 Se-APS 是一种通过多靶点发挥协同保肝效应的潜在天然制剂, 其具体构效关系、体内代谢过程及临床应用的可行性与安全性评价, 是未来需要深入探索的方向。

3.5 预防肾结石

肾结石是泌尿系统常见疾病, 草酸钙 (CaOx) 晶体是其主要成分, 尤其一水合草酸钙 (calcium oxalate monohydrate, COM) 比二水合草酸钙 (calcium oxalate dihydrate, COD) 更易附着于肾小管上皮 HK-2 细胞表面而具有更强的致石性^[39-40]。APS 可通过激活 Keap1/Nrf2 通路缓解草酸盐诱导的 HK-2 细胞氧化损伤^[41], 而 Se-APS 基于细胞修复、晶体调控与抗氧化的多重协同效应表现出更优异的抗结石潜力。研究表明, Se-APS 能有效修复草酸诱导的 HK-2 细胞氧化损伤, 显著降低细胞内活性氧水平, 恢复线粒体膜电位 ($\Delta\Psi\text{m}$), 并下调磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 外翻和骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 等黏附分子的表达, 从而减少 COD 晶体在细胞表面的黏附。同时, Se-APS 可增

强细胞的巨胞饮活性,促进已黏附晶体的内吞和溶酶体降解,有效清除潜在成石物质^[42]。此外,Se-APS 还能直接干预 CaOx 结晶过程,抑制 COM 的形成并促进 COD 的生成,并通过吸附于晶体表面提高其 ζ 电位绝对值抑制晶体聚集^[13]。由此可见,Se-APS 通过多途径协同作用在预防和治疗肾结石方面显示出良好的应用前景。

3.6 抗病毒

研究显示,Se-APS 能显著抑制 H_2O_2 诱导的氧化应激所促进的猪圆环病毒 2 型 (porcine circovirus type 2, PCV2) 复制。其机制在于, H_2O_2 通过诱导猪肾 PK15 细胞自噬促进 PCV2 复制,而 Se-APS 可通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路抑制自噬,从而减弱病毒复制^[43]。这一发现为 Se-APS 用于预防和控制 PCV2 感染提供了依据,未来需进一步拓展 Se-APS 和 APS-SeNPs 的抗病毒谱及作用机制研究。

3.7 神经保护

APS-SeNPs 基于其良好的生物相容性、水溶性和低毒性,成为治疗脊髓损伤的高效中药活性成分递送平台。其神经保护作用的核心机制在于通过代谢转化为硒代半胱氨酸,显著上调 GPX4、硫氧还蛋白还原酶 1 (thioredoxin reductase 1, TrxR1)、TrxR2 及硒蛋白 T 等抗氧化硒蛋白的表达,增强 GSH-Px 活性,有效抑制脂质过氧化产物丙二醛的生成,从而系统地抵抗氧化应激损伤;同时,该纳米系统能够改善线粒体功能、抑制细胞凋亡和 S 期周期阻滞,促进神经元存活。在此基础上,负载丹参酮 II_A (tanshinone II_A, TSII_A) 构建的 TSII_A@SeNPs-APS 进一步强化了抗氧化和抗凋亡效能,尤其在 ABTS 和 H_2O_2 清除方面表现突出^[20]。而进一步整合 TSII_A 与川芎嗪 (tetramethylpyrazine, TMP) 形成的多功能纳米系统 TSII_A/TMP/APS@SeNPs,则在上述抗氧化/硒蛋白调控机制之外,新增了通过 TMP 调节小胶质细胞极化的能力:抑制促炎 M1 表型 (降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 释放),促进抗炎 M2 表型 (增加 IL-10 表达),从而协同改善损伤微环境;同时,TSII_A 也显著增强了对神经元铁死亡的抑制能力,通过调控重组 Anti-xCT 抗体 (xCT)-谷胱甘肽-GPX4 轴减少铁沉积和脂质过氧

化^[21]。这一多成分、多靶点的协同策略,最终在体内外均表现出更强的神经保护作用,包括促进轴突再生、减少胶质瘢痕形成及显著提升运动功能恢复水平,为中医药现代化和神经再生医学提供了新的治疗策略。黄芪硒多糖的潜在作用机制如图 5 所示。

4 构效关系

黄芪硒多糖的构效关系主要体现在硒含量、硒价态、分子结构及表面特性等多个层面的综合调控。研究表明,其硒含量与抗氧化及保肝活性呈显著正相关,高硒含量的 Se-APS 不仅显著增强对 $\cdot OH$ 、 $O_2^{\cdot -}$ 的清除能力及总还原力^[23],还可有效降低 CCl_4 诱导的肝损伤大鼠血清丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶活性并提升肝脏谷胱甘肽水平^[38];硒价态以 Se^0 为主,通过形成硒中心自由基高效终止氧化链反应,且毒性低于 Se^{4+} ^[18];分子结构方面,虽推测低相对分子质量 Se-APS 更易穿透生物屏障从而提升生物利用度^[13],但目前仍缺乏系统性比较证据,且单糖组成、糖苷键类型、分子构象等结构参数与活性之间的关联尚未明确,也缺乏受体互作及体内结构转化机制研究;表面特性上,小尺寸尤其是纳米级黄芪硒多糖 (如 APS-SeNPs) 易跨越生物屏障,增强生物活性^[19,42]。总体而言,高硒含量、 Se^0 价态、较低相对分子质量及纳米尺寸等特性共同构成了黄芪硒多糖的优异生物活性基础,但由于 APS 本身的结构-活性关系尚未完全阐明,增加了复合物构效研究的复杂性,未来需加强对一级和高级结构与功能关联的系统研究,并整合多维结构分析、分子模拟与体内外功能验证,以全面揭示其结构动态变化下的活性机制,为靶向特定疾病的药物或功能食品开发提供理论依据。

5 结语与展望

黄芪硒多糖 (包括 Se-APS 与 APS-SeNPs) 作为 APS 与 Se 元素的功能性复合物,凭借其协同增强的抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、免疫调节、保肝、肾结石预防和神经保护等生物活性,在医药、食品和农业领域展现出广阔的应用潜力。该类化合物生物利用度高、毒性较低,具备良好的转化前景。在医药方面,黄芪硒多糖不仅可开发为抗肿瘤、免疫调节等新型药物,其对癌细胞的高靶向性尤为引人关注^[16,36]。此外,APS-SeNPs 还可作为高效药物递送载体,与传统中药活性成分 (如 TSII_A、TMP 等) 联用,形成协同治疗方案 (如 TSII_A@SeNPs-APS^[20]、TSII_A/TMP/APS@SeNPs^[21]),为中药现代化提供新

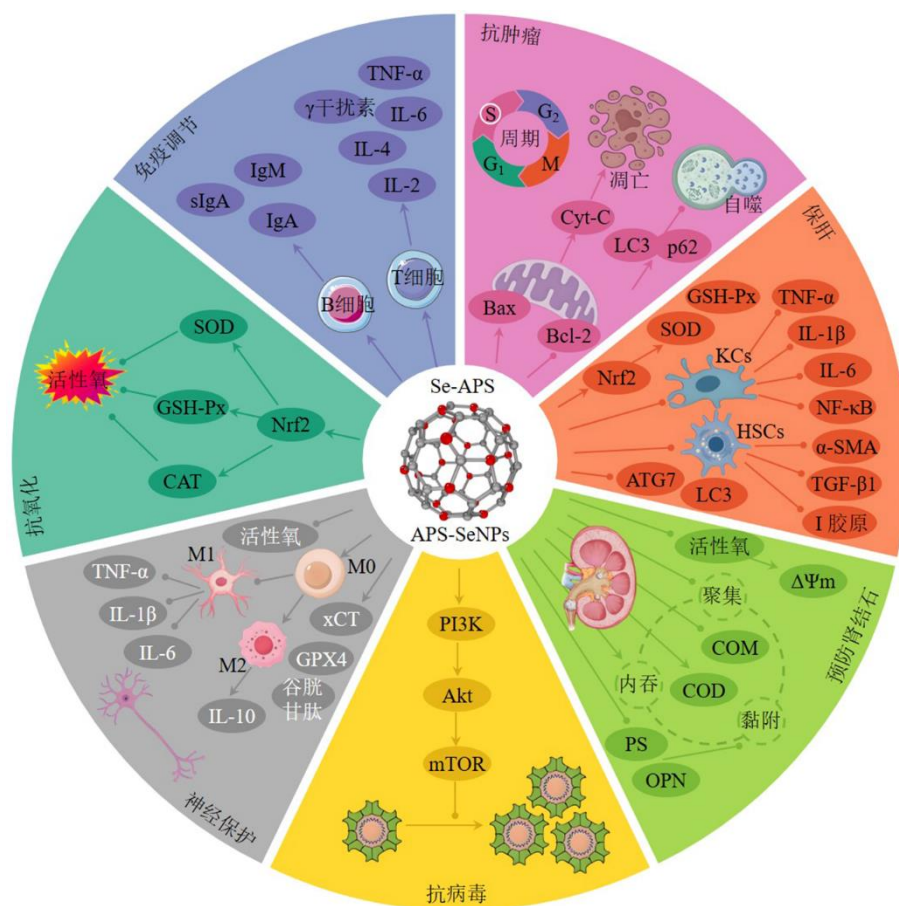


图 5 黄芪硒多糖的生物活性及其潜在机制

Fig. 5 Biological activities and potential mechanism of selenium-containing *Astragalus* polysaccharides

路径。在食品工业中，黄芪硒多糖可作为安全高效的硒营养补充剂，用于预防硒缺乏及相关疾病，也可用作功能性食品原料，开发具有抗氧化和免疫增强功效的保健产品。在农业领域，它还可作为硒强化剂用于动物饲料，促进养殖动物生长并提升农产品品质。

尽管黄芪硒多糖表现出多方面的应用潜力，目前研究仍存在以下关键问题有待深入探索：（1）作用机制尚未完全明确。当前研究多集中于下游生物效应（如细胞因子与酶活性变化），而对上游信号事件（如受体识别、转录调控及蛋白互作等）的机制探索仍较为薄弱。需综合运用免疫共沉淀、激酶活性分析、活细胞成像等先进技术，系统揭示其分子靶点与信号网络，为全面理解其协同增效机制提供理论依据。（2）构效关系缺乏系统研究。黄芪硒多糖的活性显著依赖其结构特征，但由于结构复杂性和分析手段的局限，目前尚未建立清晰的结构-活性关联框架。未来应融合多维结构表征、计算模拟与体内外功能验证，构建涵盖“APS 结构参数（相对

分子量/糖苷键/单糖组成/构象）-硒化产物结构参数（相对分子量/糖苷键/单糖组成/构象）-硒化产物属性（表面形貌/电荷/晶型/尺寸/硒含量）-生物效应（吸收/靶向/药效）”的集成数据库，并引入机器学习方法实现构效关系的可视化建模与预测，为精准设计硒多糖基功能产品奠定基础。（3）安全性评价尚不完善。黄芪硒多糖的毒理学特性既不同于 APS，也不同于无机硒或其他硒形态。尽管现有研究表明其在适当剂量下具有良好安全性，但关于急性与长期毒性、生殖毒性及遗传毒性的系统评估仍显不足。需尽快建立全面的毒理学研究体系，尤其关注其在不同化学形态下的生物相容性，以支撑其在医药和食品领域的合规应用。（4）对比研究仍较为欠缺。目前多数研究集中于与 APS、 Na_2SeO_3 或 SeNPs 的对比，缺乏与已临床应用的有机硒制剂（如硒酵母、硒代氨基酸）及相关治疗药物的系统比较。尤其需开展由同一 APS 原料制备的 Se-APS 与 APS-SeNPs 之间的直接效能与毒性对比，并通过与现有标准药物进行头对头评价，明确其相对优势与适用

场景, 为其产业化与临床应用提供可靠依据。

总之, 黄芪硒多糖目前仍处于早期研发阶段, 虽展现出良好的应用前景, 但其临床转化仍面临机制不明、构效关系不清、毒理学数据不足及位点特异性硒化和硒化工艺标准化等挑战。未来需开展多学科协作, 贯通基础研究与应用开发, 推动该类化合物从实验研究走向产业化和临床实践。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tang Z J, Huang G L. Extraction, structure, and activity of polysaccharide from *Radix Astragali* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113015.
- [2] 杨乾方, 王帆, 叶婷, 等. 黄芪多糖提取工艺、化学结构及药理作用的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 4069-4081.
- [3] 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.
- [4] Du Y, Wan H T, Huang P, et al. A critical review of *Astragalus* polysaccharides: From therapeutic mechanisms to pharmaceuticals [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 147: 112654.
- [5] Sun Y, Wang Z N, Gong P, et al. Review on the health-promoting effect of adequate selenium status [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1136458.
- [6] Wang P Z, Chen B, Huang Y, et al. Selenium intake and multiple health-related outcomes: An umbrella review of Meta-analyses [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1263853.
- [7] 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.
- [8] 何倩倩, 刘雨, 满长森, 等. 硒多糖研究进展 [J]. *食品与发酵工业*, 2025, 51(11): 416-425.
- [9] 陈方圆, 王继龙. 中药多糖纳米硒的制备、活性和应用研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(16): 5994-6005.
- [10] 吴应亮, 蔡宗源, 何康明, 等. 富硒植物中硒化合物的提取和分析 [J]. *暨南大学学报: 自然科学与医学版*, 1994, 15(3): 70-73.
- [11] Li S, Bian F L, Yue L, et al. Selenium-dependent antitumor immunomodulating activity of polysaccharides from roots of *A. membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 69: 64-72.
- [12] 陈弘. 生物转化提高黄芪多糖含量及多糖富硒的研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2018.
- [13] Huang F, Sun X Y, Ouyang J M. Preparation and characterization of selenized *Astragalus* polysaccharide and its inhibitory effect on kidney stones [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 110: 110732.
- [14] Li H Y, Wang Y X, Wang C, et al. Extraction, selenylation modification and antitumor activity of the glucan from *Castanea mollissima* Blume [J]. *Glycoconj J*, 2017, 34(2): 207-217.
- [15] 龚晓钟, 欧阳政. 硒化黄芪多糖制备条件及其结构的研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 1998, 10(2): 26-32.
- [16] 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.
- [17] Meng Y B, Zhang Y Y, Jia N, et al. Synthesis and evaluation of a novel water-soluble high Se-enriched *Astragalus* polysaccharide nanoparticles [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(PtB): 1438-1448.
- [18] Yue L Q, Song X X, Cui X, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of microwave-assisted fabricated selenylation *Astragalus* polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 8-15.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Mai L Q, Liu J G, Wu H M, et al. Enhanced inhibition of neuronal ferroptosis and regulation of microglial polarization with multifunctional traditional Chinese medicine active ingredients-based selenium nanoparticles for treating spinal cord injury [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 32: 101758.
- [22] Wu X X, Jia W. Multilayer annotation strategy AnnoSePS: Disentangling the intricate structure of selenium-containing polysaccharides based on preferential fragmentation patterns [J]. *Anal Chem*, 2024, 96(26): 10696-10704.
- [23] 陈泮华. 黄芪多糖的硒化修饰及其体外抗氧化作用的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2010.
- [24] 刘婕. 黄芪多糖和白术多糖及其硒化衍生物增强免疫和抗氧化活性的研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2015.
- [25] 翟天瑞, 刘华伟, 易明瀚, 等. 硒化黄芪多糖对蛋鸡生长性能、抗氧化能力和免疫功能的影响 [J]. *中国家禽*, 2024, 46(2): 44-51.
- [26] 李树颖, 李科, 秦雪梅, 等. 注射用黄芪多糖研究进展与二次开发思路 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(13):

- 2736-2741.
- [27] 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.
- [28] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [29] 陈璇. 黄芪硒多糖对人肝癌 HepG-2 细胞凋亡作用的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- [30] Ji Y B, Dong F, Yu M. Selenylation, characterization and cytotoxic activity of seleno-*Astragalus* polysaccharide [J]. *Appl Mech Mater*, 2013, 411-414: 3146-3149.
- [31] 柏冬志. 黄芪硒多糖对人体 MCF-7 乳腺癌细胞的凋亡研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- [32] 唐文婷. 黄芪硒多糖对于人胃癌 SGC-7901 细胞凋亡作用研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- [33] 张亚非, 吴凤兰, 张明珠. 维生素 E 与硒化黄芪多糖对小鼠 S180 肉瘤的抑瘤作用及相互影响 [J]. *癌症*, 1996, 15(3): 192-194.
- [34] 刘丹. 黄芪硒多糖对 S180 荷瘤小鼠抑瘤作用及血清中抗氧化酶系的影响 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- [35] 张亚非, 吴凤兰, 张明珠. 硒化黄芪多糖对小鼠的抑瘤和抗氧化作用研究 [J]. *中国公共卫生学报*, 1997, 16(4): 229-230.
- [36] Duan Z Y, Liang M D, Yang C C, *et al.* Selenium nanoparticles coupling with *Astragalus* polysaccharides exert their cytotoxicities in MCF-7 cells by inhibiting autophagy and promoting apoptosis [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2022, 73: 127006.
- [37] Hamid M, Liu D D, Abdulrahim Y, *et al.* Amelioration of CCl₄-induced liver injury in rats by selenizing *Astragalus* polysaccharides: Role of proinflammatory cytokines, oxidative stress and hepatic stellate cells [J]. *Res Vet Sci*, 2017, 114: 202-211.
- [38] Hamid M, Liu D D, Abdulrahim Y, *et al.* Inactivation of kupffer cells by selenizing *Astragalus* polysaccharides prevents CCl₄-induced hepatocellular necrosis in the male wistar rat [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 179(2): 226-236.
- [39] Sheng X X, Ward M D, Wesson J A. Crystal surface adhesion explains the pathological activity of calcium oxalate hydrates in kidney stone formation [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7): 1904-1908.
- [40] Coe F L, Evan A P, Worcester E M, *et al.* Three pathways for human kidney stone formation [J]. *Urol Res*, 2010, 38(3): 147-160.
- [41] Han J, Guo D, Sun X Y, *et al.* Repair effects of *Astragalus* polysaccharides with different molecular weights on oxidatively damaged HK-2 cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9871.
- [42] Huang F, Sun X Y, Chen X W, *et al.* Effects of selenized *Astragalus* polysaccharide on the adhesion and endocytosis of nanocalcium oxalate dihydrate after the repair of damaged HK-2 cells [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021, 7(2): 739-751.
- [43] Liu D D, Xu J, Qian G, *et al.* Selenizing *Astragalus* polysaccharide attenuates PCV2 replication promotion caused by oxidative stress through autophagy inhibition via PI3K/Akt activation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 108: 350-359.

[责任编辑 赵慧亮]