

中药多糖修复糖尿病创面作用机制研究进展

颀琦¹, 张金梅¹, 张敏¹, 雷霆^{2*}

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712000;

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 截止2020年我国糖尿病患者总人数超过1.2亿,糖尿病创面是糖尿病最常见的并发症之一,其患病率逐年上升且具有一定的致残率和致死率。中草药治疗糖尿病创面历史悠久,具有良好的疗效和安全性。近年来,越来越多的学者以各中草药的多糖活性成分为研究重点,探讨中药多糖对糖尿病创面的修复机制。中药多糖被认为是中药的主要活性成分,几乎每种中药多糖都具有一种或多种降糖机制。然而现研究大多集中于探索单味中药多糖的修复机制,鲜有对其进行深入探讨及归纳总结,因此该文通过检索并整理相关文献,归纳中药多糖修复糖尿病创面的作用机制,从调控创面炎症反应,改善炎症微环境、降血糖机制及促进成纤维细胞迁移与增殖、调控创面生长因子促进血管新生、抑制氧化应激反应、调节免疫功能等方面对中药多糖修复糖尿病创面的作用机制展开综述,并对未来可能的研究方向提出一些建议,以期开发出符合国际标准又具有中医特色的糖尿病创面修复新疗法,同时为糖尿病创面的治疗提供临床参考。

[关键词] 糖尿病; 糖尿病创面; 中药多糖; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)17-0258-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221004

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220317.1926.002.html>

[网络出版日期] 2022-03-18 15:57

Repairing Diabetic Wounds with Polysaccharides from Traditional Chinese Medicines: A Review

XIE Yu¹, ZHANG Jinmei¹, ZHANG Min¹, LEI Ting^{2*}

(1. *The First Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China;*

2. *Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China*)

[Abstract] As of 2020, there are more than 120 million diabetic patients in China. Diabetic wounds is one of the common complications of diabetes with increasing incidence and has the potential to cause disability and mortality. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history in treating diabetic wounds, demonstrating significant efficacy and safety. In recent years, increasing researchers have explored the mechanisms of polysaccharides from TCM in the repair of diabetic wounds. Polysaccharides are the main active ingredients of TCM and employ one or more blood sugar-lowering mechanisms. However, most studies focus on the repair mechanism of single polysaccharides, and there is little in-depth discussion and summary. To provide a new therapy for diabetic wounds, which meets international standards and has the characteristics of TCM, and provide reference for the clinical treatment of diabetic wounds, we reviewed relevant literature to summarize the mechanisms of TCM polysaccharides in treating diabetic wounds. The mechanisms include inhibiting inflammation to improve wound microenvironment, lowering blood sugar, promoting fibroblast migration and

[收稿日期] 2022-01-19

[基金项目] 陕西省自然科学基金面上项目(2021JM-474);咸阳市中青年科技创新领军人才项目(2020K04-01);咸阳市科学技术局项目(2018K2-95)

[第一作者] 颀琦,在读硕士,从事中西医结合治疗周围血管疾病的基础与临床研究,E-mail:1312739352@qq.com

[通信作者] *雷霆,博士,教授,硕士生导师,从事中西医结合治疗周围血管疾病的基础与临床研究,E-mail:554631847@qq.com

proliferation, regulating wound growth factor to promote angiogenesis, inhibiting oxidative stress response, and regulating immune function. Finally, we put forward some possible research directions in the future.

[Keywords] diabetes mellitus; diabetic wound; polysaccharides from traditional Chinese medicine; mechanism of action; research progress

2020年全国糖尿病流行病学调查显示,我国糖尿病患病率高达12.8%,患者总人数超过1.2亿,成为糖尿病第一大国^[1]。糖尿病患者长期的高糖内环境可引起周围神经及血管病变,导致糖尿病难愈性创面的形成。

现代医学主要采用降血糖^[2]、抗神经病变^[3-4]、抗血管病变、抗感染药物等^[5]改善糖尿病创面微环境,并结合局部清创、生长因子及细胞疗法等^[6]促进创面愈合。但糖尿病创面病因复杂,且症状难愈致使各治疗手段均具有一定的局限性。

近年来,随着中医药行业的发展,越来越多的学者以各中草药的多糖活性成分为研究重点,探讨

中药多糖对糖尿病创面的修复机制。现代研究表明,中药多糖具有低毒副作用的特点^[7],其主要成分为单糖及其衍生物^[8],能够抑制病菌病毒、抗肿瘤、降低血糖及血脂、调节免疫功能等^[9]。本文对现有中药多糖修复糖尿病创面作用机制的研究展开综述,为治疗糖尿病创面提供理论参考。

1 具有修复糖尿病创面作用的中药多糖

中药能够发挥独特疗效有赖于其核心物质多糖成分,随着中药研究的深入发展,越来越多的中药多糖药物品种被逐步应用于临床。大部分中药多糖现处于临床前研究阶段,其中具有修复糖尿病创面作用的中药多糖总结见表1。

表1 中药多糖修复糖尿病创面作用机制

Table 1 Mechanism of Chinese medicine polysaccharide in treating diabetic wound

多糖种类	模型		治疗方式	作用效果	作用机制	参考文献
	体内模型	体外模型				
白及多糖	高脂饮食(HFD)诱导糖尿病小鼠	-	0.2%、1%、5% w/w,生理盐水处理创面12 d	核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)↓、CD68↓、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)↓、白细胞介素-6(IL-6)↓	抑制炎症反应	[10]
	链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病小鼠	L929成纤维细胞模型	含10% BSP水凝胶处理创面3、7、14 d; BSP水凝胶培养基处理细胞	TNF-α↓、IL-6↓、转化生长因子-β ₁ (TGF-β ₁)↑、血管内皮细胞生长因子(VEGF)↑	抑制炎症反应、促成纤维细胞迁移和增殖、调控生长因子促血管新生	[11]
	糖尿病大鼠(STZ)	-	白及多糖胶状药物(浓度未知)处理创面3、7、14、21 d	创面炎症细胞浸润↑,刺激生长因子聚集	促炎症效应	[12]
黄芪多糖	糖尿病足溃疡患者创面	成纤维细胞模型	100 mg·L ⁻¹ 处理细胞	IL-1β↓、成纤维细胞增殖↑、基质金属蛋白酶(MMP)-2↓、MMP-9↓	抑制炎症、促成纤维细胞增殖	[13]
	糖尿病大鼠(STZ)	高糖诱导C2C12细胞模型	700 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 处理大鼠, ig, 56 d; 200 mg·L ⁻¹ 处理细胞48 h	胰岛素敏感性↑、空腹血糖(FBG)↓	降血糖、激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路减轻葡萄糖毒性	[14]
	-	糖尿病大鼠(STZ)提取成纤维细胞	2.44~625 mg·L ⁻¹ 处理细胞24、48、72 h	成纤维细胞增殖率↑	促成纤维细胞增殖	[15]
	-	糖尿病足患者创面提取成纤维细胞	10~160 mg·L ⁻¹ 处理细胞1、3、5、7、9 d	成纤维细胞胶原合成量↑、成纤维细胞增殖↑	促成纤维细胞增殖	[16]
美洲大蠊多糖	糖尿病大鼠(STZ)	-	2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , im, 28 d	VEGF↑	调控生长因子促血管新生	[17]
	非肥胖糖尿病(NOD)小鼠	-	2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 60 d	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↓	免疫调节	[18]
美洲大蠊多糖	糖尿病大鼠(STZ)	-	含0.4 g美洲大蠊多糖水凝胶处理创面5、10、15 d	白细胞介素-1(IL-1)↓、TNF-α↓、VEGF↑、MMP-9↓	抑制炎症、调控生长因子促血管新生	[19]

续表 1

多糖种类	模型		治疗方式	作用效果	作用机制	参考文献
	体内模型	体外模型				
芦荟多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	创面外敷含 10% 芦荟多糖 1 mL/次, bid, 至创面完全愈合	IL-1 \downarrow 、TNF- α \downarrow 、血管内皮细胞凋亡 \downarrow 、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF) \uparrow 、血小板衍生生长因子-BB(PDGF-BB) \uparrow	抑制炎症、调控生长因子促血管新生	[20]
太子参多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	0.20 g \cdot mL $^{-1}$ (创面外涂 1 mL/次, bid)+ 0.20 g \cdot mL $^{-1}$ 500 mg \cdot kg $^{-1}$ (ig, bid)处理 3、7、10、14 d	糖耐量 \uparrow 、创面愈合率 \uparrow 、VEGF \uparrow	降血糖、调控生长因子促血管新生	[21]
	糖尿病大鼠 (STZ)	-	10、5 g \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 30 d	糖耐量 \uparrow 、FBG \downarrow 、胰岛素 \uparrow	降血糖	[22]
	糖尿病小鼠 (四氧嘧啶)	-	0.75、1.5 g \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 按 20 mL \cdot kg $^{-1}$, ig, 21 d	超氧化物歧化酶(SOD) \uparrow 、丙二醛(MDA) \downarrow	抑制氧化应激	[23]
枸杞多糖	随机对照临床试验	-	LBP 胶囊, 150 mg LBP/粒, po, 1 粒/次, bid, 90 d	FBG \downarrow 、胰岛素 \uparrow	降血糖	[24]
枸杞多糖+茶叶多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	0.3、0.6 g \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 30 d	FBG \downarrow 、糖耐量 \uparrow 、血清胰岛素 \uparrow 、SOD \uparrow 、MDA \downarrow	降血糖、抑制氧化应激	[25-26]
虫草菌丝体多糖	糖尿病大鼠 (STZ)、糖尿病小鼠 (四氧嘧啶)	-	200、400 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 7 d	FBG \downarrow 、血清胰岛素 \uparrow	降血糖	[27]
人工虫草多糖	糖尿病小鼠 (四氧嘧啶)	高糖及胰岛素诱导的脂肪细胞模型	600、300 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, 按 20 mL \cdot kg $^{-1}$, ig, 7 d; 10、100 mg \cdot L $^{-1}$ 处理细胞 24 h	FBG \downarrow 、糖耐量 \uparrow 、糖化血清蛋白(GSP) \downarrow 、葡萄糖代谢 \uparrow	降血糖	[28]
薏苡仁多糖	糖尿病小鼠 (STZ)	-	24 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 28 d	胰岛面积 \uparrow 、胰岛 β 细胞 \uparrow 、糖化血红蛋白(HbA1c) \downarrow 、SOD \uparrow 、MDA \downarrow	降血糖、抑制氧化应激	[29]
百合多糖	糖尿病小鼠 (四氧嘧啶)	-	200、100 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 5 d	FBG \downarrow 、血清胰岛素 \uparrow	降血糖	[30]
山药多糖	糖尿病大鼠 (四氧嘧啶)	-	50 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 15 d	FBG \downarrow 、空腹 C 肽值 \uparrow	降血糖	[31]
灰树花多糖	KKay 小鼠	-	450 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 7 d	FBG \downarrow	降血糖	[32]
白藜芦果多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	400 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ip, 42 d	FBG \downarrow 、葡萄糖耐量试验时间-血糖曲线下面积(OGTT-AUC) \downarrow 、空腹胰岛素(FINS) \downarrow 、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) \downarrow 、GSP \downarrow 、谷氨酸-丙酮酸氨基转移酶(ALT) \downarrow	降血糖	[33]
金银花多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	800 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 42 d	食物摄入 \downarrow 、水分摄入 \downarrow 、FBG \downarrow 、肝糖原 \uparrow 、肌糖原、红细胞己糖激酶(HK) \uparrow	降血糖	[34]
麦冬多糖	db/db 小鼠、糖尿病小鼠 (HFD)	-	800、400 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 28 d	FBG \downarrow 、胰岛素 \uparrow 、胰岛 β 细胞面积 \uparrow 、IL-1 β \downarrow	降血糖	[35]
	-	MIN6 细胞模型	0.5 g \cdot L $^{-1}$ 处理 72 h	IL-1 β \downarrow 、核转录因子- κ B1(NF- κ B1) \downarrow 、磷酸化-核转录因子- κ B 抑制蛋白(p-I κ B) \downarrow 、NF- κ B 通路起到抗炎作用	维持血糖平衡	
	糖尿病大鼠 (STZ)	-	400、200、100 mg \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$, ig, 49 d	FBG \downarrow 、糖耐量 \uparrow 、肝糖原 \uparrow 、葡萄糖激酶(GK) \uparrow 、糖原合成酶(GS) \uparrow	降血糖	[36]
铁皮石斛多糖	-	高糖诱导人皮肤成纤维细胞(HSF)	100、200、400 mg \cdot L $^{-1}$ 处理 48 h	基质金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2) \uparrow 、MMP-2 \downarrow 、HSF 活性 \uparrow 、HSF 胶原合成 \uparrow	促成纤维细胞增殖	[37]

续表 1

多糖种类	模型		治疗方式	作用效果	作用机制	参考文献
	体内模型	体外模型				
大黄多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	-	TGF- β_1 \uparrow 、VEGF \uparrow	调控生长因子促血管新生	[38]
灵芝多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	60、120、180 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 30 d	FBG \downarrow 、血清胰岛素 \uparrow 、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px) \uparrow 、过氧化氢酶(CAT) \uparrow 、中性粒细胞百分比(GR) \uparrow 、SOD \uparrow	抑制氧化应激	[39]
	糖尿病大鼠 (STZ)	-	含 15% 灵芝多糖的水性乳膏	晚期氧化蛋白产物(AOPP) \downarrow 、血清脂质过氧化物(LPO) \downarrow	抗氧化应激	[40]
	糖尿病小鼠 (STZ)	-	250 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 12 d	一氧化氮(NO) \uparrow 、诱导型一氧化氮合酶(iNOS) \downarrow 、超氧阴离子(O ₂ ⁻) \downarrow 、锰超氧化物歧化酶(MnSOD) 硝化 \downarrow 、MnSOD 活性 \uparrow 、p66Shc \downarrow	抗氧化应激	[41]
附子多糖	-	高糖诱导的 SC 细胞模型	10、100 mg·L ⁻¹ 处理 48 h	活性氧自由基(ROS) \downarrow 、SOD \uparrow 、CAT \uparrow 、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) \uparrow 、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1(Nox1) \downarrow 、AMPK \uparrow	可能通过 AMPK/PGC-1 α 信号通路抑制氧化应激反应	[42]
莪术多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	0.5、1.0、2.5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 42 d	FBG \downarrow 、SOD \uparrow 、还原型 GSH-Px \uparrow 、CAT \uparrow 、MDA \downarrow	抑制氧化应激反应	[43]
车前子多糖	糖尿病小鼠 (四氧嘧啶)	-	100、200、400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 20 d	SOD \uparrow 、MDA \downarrow 、NO \uparrow 、NOS \uparrow 、GSH-Px \uparrow 、CAT \uparrow	抑制氧化应激反应	[44]
番石榴多糖	糖尿病小鼠 (四氧嘧啶)	-	600 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 10 d	FBG \downarrow 、SOD \uparrow 、MDA \downarrow	降血糖、抑制氧化应激反应	[45]
金线莲多糖	糖尿病小鼠 (四氧嘧啶)	-	300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 14 d	FBG \downarrow 、甘油三酯(TG) \downarrow 、血浆总胆固醇(TC) \downarrow 、肾脏 SOD \uparrow 、GSH-Px \uparrow 、总抗氧化能力(T-AOC) \uparrow 、MDA \downarrow	降血糖、调节脂质代谢、抑制氧化应激反应	[46]
螺旋藻多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	200、100 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 56 d	体质量 \uparrow 、FBG \downarrow 、SOD \uparrow 、MDA \downarrow	降血糖、抑制氧化应激反应	[47]
杜仲多糖	糖尿病小鼠 (STZ)	-	100、200、400 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 14 d	FBG \downarrow 、SOD \uparrow 、GSH-Px \uparrow 、MDA \downarrow	降血糖、抑制氧化应激反应	[48]
白芍多糖	糖尿病大鼠 (STZ)	-	50、100、200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 28 d	体质量 \uparrow 、糖耐量 \uparrow 、FBG \downarrow 、FINS \uparrow 、MDA \downarrow 、GSH-Px \uparrow 、SOD \uparrow 、CAT \uparrow	降血糖、抑制氧化应激反应	[49]
蘑菇多糖	糖尿病猪 (STZ)	-	含 0.5%、1% 蘑菇 β -葡聚糖 海绵敷料(外敷)	创面平整度 \uparrow 、炎症反应 \downarrow	免疫调节	[50]
四叶参多糖	糖尿病大鼠 (四氧嘧啶)	-	0.1、0.5 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , ig, 21 d	FBG \downarrow 、胸腺指数 \uparrow 、淋巴转化率 \uparrow	免疫调节	[51]

注: \uparrow . 上升; \downarrow . 下降

2 中药多糖修复糖尿病创面的作用机制

2.1 炎症反应的调控 在糖尿病创面发生发展过程中,炎症反应阶段是使动环节^[52],也是导致创面难愈的主要原因。糖尿病患者体内 NLRP3 炎症小体的激活,导致巨噬细胞浸润失调^[53-54],局部过度产生 TNF- α 和 IL-1 β 等炎性因子,阻碍血管生成,导致糖尿病创面的难愈^[55-56]。CD68 是皮肤创面组织中巨噬细胞浸润的分子标志物^[57],赵艳^[10]通过高脂饮食(HFD)制备糖尿病创面小鼠模型,并将白及多糖作用于创面后,发现创面组织中 NLRP3、CD68、TNF- α 和 IL-6 的含量相比正常组均显著下降,表明

白及多糖能够抑制创面 NLRP3 炎症小体激活和巨噬细胞的聚集,进而改善创面炎性因子释放,促进糖尿病创面愈合。李笑眉^[11]自制白及多糖水凝胶作用于糖尿病小鼠创面,发现该载药水凝胶同样能够降低创面组织中炎性因子 TNF- α 、IL-6 含量抑制创面炎症反应。此外,研究表明黄芪多糖^[13]、美洲大蠊多糖^[19]、芦荟多糖^[20]也可通过抑制炎症递质 IL-1 β 、IL-1、TNF- α 等的释放减轻炎症反应促进糖尿病创面的愈合。

然而,炎症反应的存在对创面愈合并不全是抑制效应,俞林花等^[12]发现白及多糖在治疗早期能够

促进创面炎症细胞浸润,刺激多种生长因子聚集于创面进而达到修复糖尿病创面的目的。张正军等^[13]发现急性糖尿病足溃疡患者相比慢性溃疡患者创面及渗出液中IL-1 β 含量更低,且愈合的可能性更大,故推测少量的炎性因子IL-1 β 对创面的愈合有积极作用。

2.2 调控血糖 糖尿病患者持续高血糖状态可导致上皮细胞及白细胞功能受损,从而减少促血管生成信号并损伤机体免疫功能,造成局部免疫应答不足,导致糖尿病创面迁久不愈。因此,调控血糖是修复糖尿病创面的重要举措。

ZOU等^[14]探究黄芪多糖对2型糖尿病(T2DM)大鼠模型和小鼠C2C12细胞模型葡萄糖稳态的影响时发现AMPK通路均被激活。AMPK能够增加胰岛素敏感性,作用于肝脏和肌肉调节血糖水平^[58],通过分析大鼠OGTT和HOMA-IR发现黄芪多糖并不影响胰岛素水平,而是通过增加胰岛素敏感性降低血糖。C2C12细胞模型结果也再次证实黄芪多糖的确能够提高细胞中AMPK的活性增加对葡萄糖的摄取,使用AMPK通路抑制剂又可以抑制这种效应,证明在C2C12细胞模型中黄芪多糖的确通过激活AMPK通路减少葡萄糖毒性。

王林莉^[21]发现单纯外用太子参多糖并不能降低糖尿病大鼠的血糖,而外用联合内服太子参多糖不但能够显著增加大鼠糖耐量降低血糖,而且能有效修复糖尿病大鼠创面。研究者进一步研究发现内服太子参多糖能够通过改善糖尿病大鼠糖耐量、升高胰岛素水平降低血糖^[22,59]。

枸杞多糖是枸杞的有效成分。已有许多研究利用细胞或动物实验证明了枸杞多糖的降血糖作用且无肾毒性和肝毒性^[60]。CAI等^[24]通过随机对照临床试验,发现未服用任何降糖药的患者使用枸杞多糖降糖效果更佳。孙桂菊等^[25]研究发现枸杞多糖与茶叶多糖混合使用能够抑制 α -糖苷酶降低餐后的血糖,并提升T2DM大鼠的胰岛素敏感性,增加肝内糖原储存量降低血糖。

LI等^[27]利用STZ和四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠模型探究虫草菌丝体多糖的降糖机制。发现虫草菌丝体多糖能够显著提高正常和糖尿病动物体内胰岛素水平,有效降低血糖。认为虫草菌丝体多糖是通过诱导残余胰腺细胞释放胰岛素、降低胰岛素代谢达到降糖目的。黄志江等^[28]利用四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠和高糖、胰岛素诱导的脂肪细胞探究虫草多糖的降糖机制。发现虫草多糖不会影

响正常小鼠血糖,但对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠有显著的降血糖作用,可明显改善糖尿病小鼠的糖耐量,并认为虫草多糖是通过提高胰岛素抵抗细胞模型对葡萄糖的摄取起到降血糖作用。

CHEN等^[29]分析薏苡仁多糖对STZ诱导的糖尿病小鼠的影响,发现每日给予小鼠24 mg·kg⁻¹薏苡仁多糖治疗4周后,能够显著增加胰岛面积和胰岛 β 细胞数量,并且相比二甲双胍组,薏苡仁多糖能够显著降低HbA1c水平。HbA1c是衡量近3个月血糖平衡的重要指标^[61],该研究认为薏苡仁多糖是通过改善胰岛 β 细胞的质量、下调HbA1c来调控血糖水平。

肾上腺皮质激素是能够升高血糖的激素之一,研究表明,百合多糖能够减少肾上腺皮质激素的分泌、修复糖尿病小鼠胰岛 β 细胞、增强胰岛素的分泌功能,促进肝脏中血糖转化为糖原从而调节血糖^[30]。此外,山药多糖^[31]、灰树花多糖^[32]、白藜芦果多糖^[33]及金银花多糖^[34]均可通过改善受损的胰岛 β 细胞功能、降低胰岛素抵抗、增加胰岛素的分泌起到降血糖作用。

胰岛 β 细胞是抑制血糖升高的主要细胞,但降低血糖的同时胰岛 β 细胞释放的IL-1 β 会进一步导致细胞功能障碍从而加剧高血糖症。为此,MAO等^[35]研究麦冬多糖对db/db小鼠和HFD诱导的肥胖小鼠模型的降糖作用,发现麦冬多糖能够增加两种小鼠胰岛素的分泌但只降低了db/db小鼠血糖。通过微阵列数据分析克隆性小鼠胰岛 β 细胞(MIN6 β)体外基因表达的变化,进一步发现麦冬多糖是通过抑制HFD诱导的肥胖小鼠体内NF- κ B介导的IL-1 β 转录和扩大胰岛 β 细胞面积来增强胰岛素分泌从而维持血糖的平衡。此外,GK和GS在葡萄糖代谢过程中也起着关键作用,GK可将葡萄糖磷酸化并转化为葡萄糖-6-磷酸(G6Pase),GS可将多余的葡萄糖残基转化为聚合物链作为糖原储存。XIAO等^[36]研究麦冬多糖对STZ诱导的糖尿病大鼠体内糖代谢的影响时,发现麦冬多糖可显著改善大鼠糖耐量,提高糖尿病大鼠GK和GS的活性和mRNA水平以维持血糖的稳态。

2.3 促成纤维细胞增殖 成纤维细胞是糖尿病创面发展过程中的关键效应细胞并参与伤口修复的整个过程,该细胞分泌胶原蛋白以及非胶原蛋白成分,如外基质,在创面的愈合过程中发挥关键作用^[62]。李笑眉^[11]认为白及多糖水凝胶能够模拟细胞外基质的结构和功能,通过增加成纤维细胞迁移

和增殖有效促进小鼠糖尿病创面的修复。

基质金属蛋白酶(MMPs)是成纤维细胞生长环境中作用于细胞外基质含活性 Zn^{2+} 的蛋白水解酶, MMPs的过度表达会导致组织液化,因此在创面的修复与重塑过程中有着重要作用^[63]。李光善等^[15]、周倩等^[16]均发现黄芪多糖可促进糖尿病大鼠皮肤创面成纤维细胞的增殖,并且其增殖作用具有时间依赖性。张正军等^[13]进一步发现 $100\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的黄芪多糖可促进成纤维细胞增殖并降低成纤维细胞模型中MMP-2、MMP-9活性及蛋白表达量,减少细胞外基质成分的水解促进创面愈合。另有研究表明高糖环境能够降低人皮肤成纤维细胞(HSFs)活性,下调TIMP-2 mRNA表达,而铁皮石斛多糖能够上调TIMP-2并抑制MMP-2 mRNA表达,保护高糖条件下的HSFs分泌胶原蛋白,进而加速糖尿病皮肤创面的修复^[37]。

2.4 调控生长因子促血管新生 创面的愈合需要角质形成细胞、成纤维细胞、内皮细胞等释放的许多生长因子与细胞因子相互协调促进伤口的愈合^[64]。血管的新生是创面愈合肉芽期的核心环节,在各种生长因子的刺激下,血管内皮细胞通过不断的增殖与分化,促进毛细血管网的形成加速肉芽组织生长。陈芳等^[65]检测发现糖尿病足患者血清中VEGF与bFGF显著低于正常人的表达量,并认为缺乏该生长因子引起的创面血管生成异常是创面难愈的一大原因。李笑眉^[11]、CHEN等^[66]发现白及多糖、太子参多糖^[28]、黄芪多糖^[17]均能够通过增加VEGF的分泌促进血管新生。同时郑月月等^[20]发现芦荟多糖能够基于Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路抑制血管内皮细胞的凋亡,升高bFGF、PDGF-BB、加速受损内皮修复,有效促进糖尿病创面愈合。而张岚等^[38]发现大黄多糖能够诱导TGF- β_1 ,刺激VEGF分泌促进血管内皮的生长从而促进糖尿病创面的愈合。

2.5 抑制氧化应激反应 糖尿病患者体内持续的高糖状态能够介导产生过量 $O_2\cdot$ 引起氧化应激,而氧化应激被认为是糖尿病创面形成且难愈的一个重要致病因素,因此抗氧化剂在糖尿病创面的治疗过程中起着举足轻重的作用。

SOD是反映机体氧化平衡的指标之一,它存在于需氧代谢的细胞中。MnSOD是SOD家族中存在于线粒体中的一种含锰超氧化物歧化酶,主要应对细胞氧化应激清除细胞中ROS及维持细胞正常的生理代谢^[67]。糖尿病患者细胞活性氧的产生主要

来源于线粒体。JIA等^[39]、CHENG等^[40]均发现灵芝多糖具有很高的抗氧化和清除自由基活性,TIE等^[41]进一步发现灵芝多糖可以通过增加创面NO,减少线粒体 $O_2\cdot$ 的产生,抑制MnSOD硝化,增强MnSOD活性,抑制线粒体氧化应激修复1型糖尿病创面。因此灵芝多糖被认为是一种线粒体靶向抗氧化剂。

MDA是目前评价氧自由基损伤的最常用指标^[68],MDA和SOD水平的改变能够说明组织细胞氧自由基清除能力、抗氧化反应及细胞损伤情况。因此机体的抗氧化能力常用SOD和MDA的水平变化来衡量。附子多糖^[42]可显著降低高糖诱导的血旺细胞(SCs)中ROS含量并显著上调SOD活性来改善高糖诱导的氧化损伤。此外,太子参多糖^[23]、茶多糖^[26]、薏苡仁多糖^[29]、莪术多糖^[43]、车前子多糖^[44]、番石榴多糖^[45]、金线莲多糖^[46]、螺旋藻多糖^[47]、杜仲多糖^[48]、白芍多糖^[49]等均被证明可通过降低糖尿病大鼠血清中MDA水平,抑制脂质过氧化,增加SOD活性,抑制高血糖引发的氧化反应,进而达到防治糖尿病及其并发症的作用。

2.6 免疫调节 中药多糖被认为是天然的优良免疫调节剂,新型免疫调节物质 β -葡聚糖能通过激活巨噬细胞、中性粒细胞、自然杀伤(NK)细胞和淋巴细胞等免疫系统成分来介导免疫效应,并且通过增加巨噬细胞浸润刺激损伤部位胶原蛋白再生进而促进伤口愈合^[69]。CHEN等^[50]利用STZ诱导的糖尿病猪模型评估蘑菇多糖提取物 β -葡聚糖对创面的修复能力,发现蘑菇多糖提取物 β -葡聚糖通过对伤口微环境进行免疫调节来改善创面平整度、降低创面炎症反应刺激及增加创面毛细血管的新生。

陈蔚等^[18]使用NOD小鼠模拟1型糖尿病探讨黄芪多糖对NOD小鼠T细胞亚群的免疫调节机制,发现黄芪多糖既可以降低NOD小鼠糖尿病发病率又减小了 $CD4^+$ 与 $CD8^+$ 比值。证明黄芪多糖能够调节NOD小鼠Th1型细胞/细胞因子的免疫状态,预防1型糖尿病,这也为黄芪多糖修复糖尿病创面提供了理论依据。

T细胞分化、发育及成熟的主要场所是胸腺,而脾脏在血液系统中起到造血、储血和过滤的功能,是免疫细胞定居的重要场所^[70]。二者组织形态及结构的完整是机体免疫功能健全的基础。淋巴细胞是机体免疫应答的重要细胞组分,其转化率也常用来衡量机体的免疫功能。张峰等^[51]发现四叶参多糖具有良好的降血糖功效,通过检测四氧嘧啶诱

导的糖尿病大鼠胸腺、脾脏指数及淋巴细胞转化率,认为四叶参多糖的降血糖作用可能是通过改善糖尿病大鼠胸腺指数并增高淋巴细胞转化率调节免疫功能来实现的,同时这也为治疗糖尿病创面提供了新的思路。

3 小结与展望

糖尿病慢性难愈性创面是糖尿病最常见且严重的并发症之一,常由糖尿病微血管与神经病变引起,严重者可以导致残疾甚至死亡。而中药多糖因其多通路、多靶点、低不良反应、有效提高机体抵抗力等特性在修复糖尿病创面方面取得了一定的成果。然而回顾文献,含有中药多糖的水凝胶、海绵敷料、纺纱、乳膏、注射剂及胶囊等剂型均有研究,发现同一药物当给药方式和/或用药剂型不同时,所得到的疗效及作用机制也会有所差异。并且从表格中现有的作用机制研究可以发现虽然已有不少学者对中药多糖修复糖尿病创面的作用机制进行阐释,但缺乏一定的创新和突破,且大多停留于推测为何种机制,鲜有进行深入研究。中药多糖修复糖尿病创面是一个复杂的过程,而目前相关研究多处于动物或细胞层面,鲜有涉及临床研究的报道,因此应加强临床试验和科研的紧密结合,以期开发出符合国际标准又具有中医特色的糖尿病创面修复新疗法。

[参考文献]

[1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

[2] RENA G, HARDIE D G, PEARSON E R. The mechanisms of action of metformin [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1577-1585.

[3] BOULTON A J M, MALIK R A, AREZZO J C, et al. Diabetic somatic neuropathies [J]. *Diabetes care*, 2004, 27(6): 1458-1486.

[4] DAVIS J L, LEWIS S B, GERICH J E, et al. Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine [J]. *JAMA*, 1977, 238(21): 2291-2292.

[5] UÇKAY I, ARAGÓN-SÁNCHEZ J, LEW D, et al. Diabetic foot infections: What have we learned in the last 30 years? [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 40: 81-91.

[6] HUANG X, LIANG P, JIANG B, et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial

cell angiogenesis [J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118246.

[7] WU J, SHI S, WANG H, et al. Mechanisms underlying the effect of polysaccharides in the treatment of type 2 diabetes: A review [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 144: 474-494.

[8] 代云云, 谢晓蓉, 王鹏波, 等. 中药多糖降脂作用机理的研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 219-224.

[9] 杨杰, 卫东锋, 张占军, 等. 中药多糖对血管内皮细胞的保护作用及机制研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(12): 119-124.

[10] 赵艳. 白及多糖调控 NLRP3 炎症小体促糖尿病足溃疡愈合机制研究 [D]. 武汉: 湖北医药学院, 2021.

[11] 李笑眉. 白芨多糖水凝胶促进糖尿病创面愈合的应用研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2021.

[12] 俞林花, 裴绪强, 潘会君, 等. 白及多糖对糖尿病溃疡创面愈合的作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(11): 1487-1491.

[13] 张正军, 肖正华, 陈定宇, 等. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡渗出液成纤维细胞 MMP-2、MMP-9 表达的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(4): 202-203.

[14] ZOU F, MAO X Q, WANG N, et al. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(12): 1607-1615.

[15] 李光善, 李萍, 盛巡, 等. 黄芪多糖、桂皮醛、川芎嗪对实验性糖尿病大鼠创面成纤维细胞增殖作用的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2004, 10(4): 20-22.

[16] 周倩, 王燕, 肖正华, 等. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡成纤维细胞胶原合成的影响 [J]. *解剖学研究*, 2011, 33(2): 135-137.

[17] TU S, SHAO A, REN L, et al. Angiogenesis effect of Astragalus polysaccharide combined with endothelial progenitor cells therapy in diabetic male rat following experimental hind limb ischemia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(11): 2121-2128.

[18] 陈蔚, 李益明, 俞茂华, 等. 黄芪多糖对糖尿病鼠 T 细胞亚群的免疫调节作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(1): 28-31, 35.

[19] WANG T, LIAO Q, WU Y, et al. A composite hydrogel loading natural polysaccharides derived from *Periplaneta americana* herbal residue for diabetic wound healing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 3846-3857.

[20] 郑月月, 石小霞, 柳德学, 等. 芦荟多糖对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(2): 153-156.

- [21] 王林莉. 太子参多糖及其联合干细胞移植对大鼠糖尿病足溃疡创面修复作用研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [22] 徐锦龙, 徐爱仁, 应景艳, 等. 太子参多糖对实验性糖尿病大鼠血糖及胰岛素的影响[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(2): 423-424.
- [23] 徐先祥, 黄玉香, 夏伦祝, 等. 太子参多糖对糖尿病小鼠抗氧化能力与胰腺病理的影响[J]. 食品工业科技, 2012, 33(24): 392-393.
- [24] CAI H, LIU F, ZUO P, et al. Practical application of antidiabetic efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes [J]. Med Chem, 2015, 11(4): 383-390.
- [25] 孙桂菊, 王少康, 张勇, 等. 枸杞多糖、茶叶多糖混合物对II型糖尿病大鼠降血糖作用及对糖尿病并发症相关指标的影响[J]. 食品研究与开发, 2003, 24(2): 75-78.
- [26] LI S, CHEN H, WANG J, et al. Involvement of the PI3K/Akt signal pathway in the hypoglycemic effects of tea polysaccharides on diabetic mice [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 81: 967-974.
- [27] LI S P, ZHANG G H, ZENG Q, et al. Hypoglycemic activity of polysaccharide, with antioxidation, isolated from cultured *Cordyceps mycelia* [J]. Phytomedicine, 2006, 13(6): 428-433.
- [28] 黄志江, 季晖, 李萍, 等. 人工虫草多糖降血糖作用及其机制研究[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(1): 51-54.
- [29] CHEN L C, JIANG B K, ZHENG W H, et al. Preparation, characterization and anti-diabetic activity of polysaccharides from adlay seed [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 139: 605-613.
- [30] 刘成梅, 付桂明, 涂宗财, 等. 百合多糖降血糖功能研究[J]. 食品科学, 2002(6): 113-114.
- [31] 胡国强, 杨保华, 张忠泉. 山药多糖对大鼠血糖及胰岛释放的影响[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(4): 230-231.
- [32] 马迅, 雷红, 李谦, 等. 灰树花子实体多糖的分子组成与降血糖作用[J]. 药物生物技术, 2007, 14(5): 328-333.
- [33] JIAO Y, WANG X, JIANG X, et al. Antidiabetic effects of *Morus alba* fruit polysaccharides on high-fat diet- and streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 199: 119-127.
- [34] WANG D, ZHAO X, LIU Y. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from flower buds of *Lonicera japonica* in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 102: 396-404.
- [35] MAO D, TIAN X Y, MAO D, et al. A polysaccharide extract from the medicinal plant Maidong inhibits the IKK-NF- κ B pathway and IL-1 β -induced islet inflammation and increases insulin secretion [J]. J Biol Chem, 2020, 295(36): 12573-12587.
- [36] XIAO Z Q, WANG Y L, GAN S R, et al. Polysaccharides from *Liriodendron Radix* ameliorates hyperglycemia via various potential mechanisms in diabetic rats [J]. J Sci Food Agric, 2014, 94(5): 975-982.
- [37] LI Y, CAO Z, LI Q, et al. Effects of dendrobium polysaccharides on the functions of human skin fibroblasts and expression of matrix metalloproteinase-2 under high-glucose conditions [J]. Int J Endocrinol, 2021, 2021: 1092975.
- [38] 张岚, 刘学政. 大黄多糖对糖尿病大鼠皮肤创面愈合的影响[J]. 中国民康医学, 2015(14): 175-175.
- [39] JIA J, ZHANG X, HU Y S, et al. Evaluation of in vivo antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in STZ-diabetic rats [J]. Food Chem, 2009, 115(1): 32-36.
- [40] CHENG P G, PHAN C W, SABARATNAM V, et al. Polysaccharides-rich extract of *Ganoderma lucidum* (MA Curtis: Fr.) P. Karst accelerates wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 671252.
- [41] TIE L, YANG H Q, AN Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide accelerates refractory wound healing by inhibition of mitochondrial oxidative stress in type 1 diabetes [J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 29(3/4): 583-594.
- [42] WANG B B, WANG J L, YUAN J, et al. Sugar composition analysis of Fuzi polysaccharides by HPLC-MSn and their protective effects on Schwann Cells exposed to high glucose [J]. Molecules, 2016, 21(11): 1496.
- [43] 段晋宁, 肖旺, 曾建红, 等. 莪术多糖对糖尿病大鼠血糖、抗脂质过氧化作用的影响与单糖组分分析[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 569-572.
- [44] 张然, 袁从英, 冯娜, 等. 车前子多糖对糖尿病小鼠氧化应激的影响[J]. 天津医药, 2011, 39(3): 253-255.
- [45] 吴建中, 欧仕益, 陈静, 等. 番石榴多糖对糖尿病小鼠的血糖及抗氧化能力的影响[J]. 中成药, 2007, 29(5): 668-671.
- [46] 余杰, 李伟, 张晓辉. 金线莲多糖抗糖尿病作用的研究[J]. 海峡药学, 2013, 25(11): 37-40.
- [47] 王苏仪, 常雪莹, 赵帅, 等. 螺旋藻多糖对糖尿病大鼠

- 血糖及抗氧化作用的影响[J]. 职业与健康, 2015, 31(23):3229-3231, 3235.
- [48] 王乾宇, 何光志, 黄高. 杜仲多糖对糖尿病模型小鼠血清SOD、GSH-Px和MDA的影响[J]. 江西中医药, 2016, 47(4):34-36.
- [49] 李宁, 李肇进, 张博, 等. 白芍多糖抗糖尿病作用的实验研究[J]. 中药材, 2016, 39(6):1408-1410.
- [50] CHEN S N, WU Y S, CHEN S, et al. Novel Application of immunomodulatory mushroom polysaccharide (β -Glucan) and triterpenes for diabetic wound care[M]. London: IntechOpen, 2020.
- [51] 张峰, 高永峰, 张继国. 四叶参多糖对糖尿病大鼠血糖及免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2):184-186.
- [52] GURTNER G C, WERNER S, BARRANDON Y, et al. Wound repair and regeneration [J]. Nature, 2008, 453(7193):314-321.
- [53] HUANG W, JIAO J, LIU J, et al. MFG-E8 accelerates wound healing in diabetes by regulating "NLRP3 inflammasome-neutrophil extracellular traps" axis [J]. Cell Death Discov, 2020, 6:84.
- [54] LIU D, YANG P, GAO M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound [J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(4):565-582.
- [55] MIRZA R E, FANG M M, WEINHEIMER-HAUS E M, et al. Sustained inflammasome activity in macrophages impairs wound healing in type 2 diabetic humans and mice [J]. Diabetes, 2014, 63(3):1103-1114.
- [56] KASIEWICZ L N, WHITEHEAD K A. Silencing TNF α with lipidoid nanoparticles downregulates both TNF α and MCP-1 in an *in vitro* co-culture model of diabetic foot ulcers [J]. Acta Biomater, 2016, 32:120-128.
- [57] LIU F, CHEN D D, SUN X, et al. Hydrogen sulfide improves wound healing via restoration of endothelial progenitor cell functions and activation of angiopoietin-1 in type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2014, 63(5):1763-1778.
- [58] CARLING D. AMP-activated protein kinase: Balancing the scales [J]. Biochimie, 2005, 87(1):87-91.
- [59] HU J, PANG W, BAI S, et al. Hypoglycemic effect of polysaccharides with different molecular weight of *Pseudostellaria heterophylla* [J]. BMC Complementary Altern Med, 2013, 13(1):1-9.
- [60] JIN M, HUANG Q, ZHAO K, et al. Biological activities and potential health benefit effects of polysaccharides isolated from *Lycium barbarum* L [J]. Int J Biol Macromol, 2013, 54:16-23.
- [61] KARGES B, ROSENBAUER J, KAPELLEN T, et al. Hemoglobin A1c levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: A trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012 [J]. PLoS Med, 2014, 11(10):e1001742.
- [62] WOODLEY D T. Distinct fibroblasts in the papillary and reticular dermis: Implications for wound healing [J]. Dermatol Clin, 2017, 35(1):95-100.
- [63] 安玉兰, 邓丽君, 孙晴, 等. 基质金属蛋白酶(MMPs)在糖尿病足创面皮肤的表达水平及其临床意义[J]. 青海医学院学报, 2016, 37(2):108-113.
- [64] DOSHI B M, PERDRIZET G A, HIGHTOWER L E. Wound healing from a cellular stress response perspective [J]. Cell Stress Chaperones, 2008, 13(4):393-399.
- [65] 陈芳, 孙付宝, 陈小将, 等. 糖尿病足患者血清VEGF、bFGF水平与下肢血管病变程度的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(17):1856-1859.
- [66] CHEN J, LV L, LI Y, et al. Preparation and evaluation of *Bletilla striata* polysaccharide/graphene oxide composite hemostatic sponge [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 130:827-835.
- [67] 孙镜洁, 肖敏, 周志祥. 锰超氧化物歧化酶(MnSOD)表达与活性调控及其与肿瘤的关系[J]. 生理科学进展, 2019, 50(2):117-121.
- [68] DIDŽIAPETRIENĖ J, BUBLEVIČ J, SMAILYTĖ G, et al. Significance of blood serum catalase activity and malondialdehyde level for survival prognosis of ovarian cancer patients [J]. Medicina, 2014, 50(4):204-208.
- [69] MINUTTI C M, KNIPPER J A, ALLEN J E, et al. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing [J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 61:3-11.
- [70] ZHU Z Y, MENG M, SUN H, et al. Immunostimulatory activity of glycopeptides from *Paecilomyces sinensis* under normal and cyclophosphamide induced immunosuppressive conditions in mice models [J]. Food Funct, 2016, 7(8):3566-3576.

[责任编辑 周冰冰]