

· 综述 ·

黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展

李钦¹, 胡继宏^{2*}, 高博¹, 李海东⁴, 宋爽¹, 杨丽霞^{3*}

(1. 甘肃省中医学学校, 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;

3. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730000; 4. 康荣中药材科技有限公司, 甘肃 渭源 748200)

[摘要] [摘要] 黄芪是药食两用的补气中药,黄芪多糖(APS)是其含量最高的生物活性成分。APS具有多重功效,近年来尤以免疫调节为研究热点。大量研究证明,APS在体内和体外均具有显著的免疫调节作用,不仅对免疫抑制动物模型有明显作用,而且能增强正常动物的免疫作用。当前,对APS的研究多局限于其本身结构,主要作为免疫佐剂及动物饲料添加剂被广泛使用,应用范围较狭窄,缺乏深度挖掘开发和科学研究。近年来,学术界对APS免疫调节作用的研究有所拓宽,逐渐采用不同改性方法对其结构进行修饰,并研究各种改性产物对机体免疫效果的影响机制及其量效关系,并在肿瘤免疫、抗病毒免疫及免疫相关基因的调控等方面做出了有益的探索。本文归纳了APS对器官免疫、细胞免疫、细胞因子和胞内信使物质、肿瘤免疫、抗病毒免疫方面的作用,化学结构及分子修饰对APS免疫活性的作用,以及APS对免疫相关基因的调控等7个领域的最新研究成果。今后,应加强对分离、纯化后的均一组分低分子量APS及APS结构特点与免疫调节作用的构效关系及作用靶点方面的研究,结合化学修饰探讨APS调节机体免疫的深刻机制,通过单体效价研究提高其有效摄入量,增强机体免疫的效果,加强APS作为人体免疫佐剂的潜力开发,推广其临床应用,将黄芪多糖的应用领域由现在的以兽药畜牧业为主逐渐拓宽至医药治疗方面。

[关键词] 黄芪多糖; 器官免疫; 细胞免疫; 细胞因子; 信使物质; 肿瘤免疫; 抗病毒免疫; 基因调控

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0199-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020199

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161107.1457.016.html>

[网络出版时间] 2016-11-07 14:57

Advances on Immunoregulation Effect of Astragalus Polysaccharides

LI Qin¹, HU Ji-hong^{2*}, GAO Bo¹, LI Hai-dong⁴, SONG Shuang¹, YANG Li-xia^{3*}

(1. *Traditional Chinese Medicine (TCM) School of Gansu Province, Lanzhou 730000, China;*

2. *Gansu University of TCM, Lanzhou 730000, China;*

3. *Research Institute of TCM in Gansu Province, Lanzhou 730000, China;*

4. *Kang Rong Co. Ltd. of TCM, Weiyuan 748200, China)*

[Abstract] Astragali Radix is a Chinese herbal medicine which is used for both medicine and food. astragalus polysaccharide (APS) is the highest bioactive component. APS has multiple effects, especially in recent years, immune regulation as a research focus. A large number of studies have shown that APS *in vivo* and *in vitro* have significant immune regulation, not only on the immunosuppressed animal model has a significant role, but also enhance the immune function of normal animals. At present, the research on APS is mostly confined to its own structure. It is widely used as immune adjuvant and animal feed additive. Its application scope is narrow and lacks

[收稿日期] 20160301(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260597);甘肃省中医药管理局科研项目(GZK-2015-45)

[第一作者] 李钦, 硕士, 高级讲师, 从事中医药防治糖尿病及并发症研究, Tel:13919177627, E-mail:13919177627@126.com

[通讯作者] * 胡继宏, 博士, 教授, 从事中医药分子生物学研究, E-mail:hujh@163.com;

* 杨丽霞, 博士, 副主任医师, 从事中医药防治糖尿病及并发症研究, E-mail:yanglixia-415@163.com

deep excavation and scientific research. In recent years, the research of APS immunoregulation has been broadened, and its structure has been modified by different modification methods. The effect mechanism and the dose-effect relationship of various modified products on immune function have been studied. Tumor immunity, anti-virus immunity and immune-related gene regulation and so made a useful exploration. The effects of APS on organ immunity, cellular immunity, cytokines and intracellular messengers, tumor immunity, antiviral immunity, APS immunoreactivity and APS regulation on immune-related genes were summarized. 7 areas of the latest research results. In the future, we should strengthen the separation and purification of low molecular weight APS and APS structure characteristics and immune regulation of the structure-activity relationship and the role of target research, combined with chemical modification of APS regulation of the body's immune mechanism, to enhance its effective intake of the body to enhance the effect of immunity, to strengthen the potential of APS as a human immune adjuvant to promote its clinical application, the application of astragalus polysaccharides from the present to the veterinary animal husbandry and gradually broaden to the medical treatment.

[Key words] astragalus polysaccharides; immune organs; immune cells; cytokines; intracellular messengers; tumor immunity; antiviral immunity; gene regulation

中药黄芪为豆科黄芪属蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *monghoicus* 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* 的干燥根。中医认为,黄芪具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、托毒排脓、行滞通痹及敛疮生肌等功效,临床常用于防治免疫功能紊乱性疾病、心脑血管疾病、促进智力发育、延缓衰老及抗肿瘤等多种疾病,疗效确切且副作用较少^[1]。黄芪的主要化学成分包括黄芪多糖(APS),皂苷类,生物碱,黄酮类以及多种矿质元素^[2]。APS作为黄芪的主要活性成分,具有免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、降血压、降血糖和肝肾保护等广泛的药理作用。APS来源较广、资源丰富、价格低廉、毒副作用小、在体内无残留、不产生耐药性,因而备受重视^[3]。近年来,关于APS的药理药效学尤以免疫调节为研究热点。大量研究证明,APS在体内和体外均具有显著的免疫调节作用,不仅对免疫抑制动物模型有明显作用,而且能增强正常动物的免疫作用。文献分析发现^[4],当前对APS的研究多局限于其本身结构,主要作为免疫佐剂及动物饲料添加剂被广泛使用,应用范围较狭窄,缺乏深度挖掘开发和科学研究。近年来,学术界对APS免疫调节作用的研究有所拓宽,逐渐采用不同改性方法对其结构进行修饰,并研究各种改性产物对机体免疫效果的影响机制及其量效关系,并在肿瘤免疫、抗病毒免疫及免疫相关基因的调控等方面做出了有益的探索。本文就近年来APS在免疫调节方面的7个主要问题作如下综述。

1 APS对器官免疫的作用

免疫器官的发育状况直接影响到机体免疫能力

的高低,这主要体现在动物的脾脏、胸腺、淋巴组织及法氏囊等免疫器官。CHEN等^[5]研究结果显示,APS能使小鼠脾脏及胸腺指数提高。LI等^[6]研究发现,APS可以显著提高海兰褐雏鸡脾脏、胸腺及法氏囊等免疫器官的质量。也有研究表明,APS的器官免疫调节作用显示出较好的量效关系,如GUO等^[7]发现,APS的免疫调节作用呈抛物线规律,当APS质量浓度为 $400\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时小鼠静态脾脏淋巴细胞的增殖效果最为显著。LI等^[8]研究发现,APS能够显著增加实验猪脾脏及胸腺的质量,并表现为一定的量效关系。总结可知,APS对器官免疫的作用,主要表现为刺激胸腺发育,通过刺激腔上囊或法氏囊的生长使B淋巴细胞加快分化,以及通过对脾脏的增殖作用进一步加强对T淋巴细胞及B淋巴细胞的作用^[9],从而发挥免疫效力。

2 APS对细胞免疫的作用

APS对特异性免疫细胞的影响主要体现在能增加B淋巴细胞和T淋巴细胞的增殖、分化,提高浆细胞的分泌,增加血清抗体浓度,以及调节T淋巴细胞亚群的平衡等方面。T淋巴细胞是机体免疫细胞中数量最多、作用最重要的功能细胞,T淋巴细胞有两个不同功能的亚群—— CD4^+ 及 CD8^+ ^[10]。其中, CD4^+ 是辅助性T细胞,在机体的免疫过程中起到主要的辅助及诱导作用,而 CD8^+ 则起抑制作用,因此维持 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 的平衡是机体免疫系统正常的关键所在^[11]。CHEN等^[12]研究发现,APS可使失衡的辅助性T淋巴细胞亚群Th1和Th2及其分泌的细胞因子回到正常水平。QIU等^[13]研究结果表明, $200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的APS可以显著提高地塞米

松诱导的免疫抑制犬的细胞免疫水平,主要表现为 ANAE⁺ T 淋巴细胞, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 的比率、吞噬指数及腹腔巨噬细胞比率等测量参数均显著增加。该项研究为将 APS 开发为一种高效、安全的伴生动物保健产品提供了依据,并证明了其临床应用价值。但 APS 并非能激活所有免疫细胞。如 SHAO 等^[14] 研究发现,APS 能够激活小鼠 B 细胞和巨噬细胞,但不能激活 T 细胞,荧光标记的 APS 能够选择性将小鼠 B 细胞染色。该项研究表明,APS 激活 B 细胞和巨噬细胞是通过竞争性抑制细菌 LPS(脂多糖)来实现的。

尽管已有大量研究证明 APS 有各种各样的免疫调节作用,但鲜有研究从电生理的角度去揭示 APS 的免疫调节机制。树突状细胞(DC)是机体产生干扰素(IFN)- α 的最主要细胞,DC 主要表达 TLR7 及 TLR9(Toll 样受体 7 及 9)。成熟的 DC 与机体的固有免疫和适应性免疫关系密切,在机体免疫反应中发挥着重要作用。LIU 等^[15] 研究表明,APS 调节免疫的机制是首先诱导的激活和分化,并随后激活 T 细胞。SHAO 等^[16] 研究表明,APS 通过调节骨髓-衍生树突状细胞(BM-DC)的功能来影响小鼠骨髓的免疫调节作用。

巨噬细胞是一种重要的吞噬细胞,能够吞噬和消灭外来异物和自身死亡的细胞。Eman 等^[17] 研究表明,给罗非鱼补充 APS 可以改善其生长性能及免疫学指标,包括上调吞噬活性,增强血浆溶菌酶, SOD(超氧化物歧化酶), GPx(谷胱甘肽过氧化物酶)及淀粉酶活性。WANG 等^[18] 对 APS 影响刺参的非特异性免疫研究发现,体液免疫中酚氧化酶及溶菌酶效价,细胞免疫中吞噬能力及活性氧均显著增加,结果表明膳食中摄入 APS 能显著提高刺参的免疫反应。

红细胞免疫是机体免疫的重要子系统,也是免疫学研究的热点之一。红细胞表面的特殊蛋白 CR1(补体 I 受体)能黏附 CIC(循环免疫复合物),将其携带到肝及脾而被巨噬细胞所吞噬^[19]。LI 等^[20] 研究证明,APS 可通过影响红血球膜上的 CR1 受体活力与数量来增强鸡红细胞免疫能力。

3 APS 对细胞因子和胞内信使物质的作用

细胞因子及胞内信使物质能够参与调节机体的免疫应答,影响免疫反应强度^[21]。Th 细胞(helper T cell, 辅助性 T 细胞)能分泌多种细胞因子,主要为 Th1 与 Th2 细胞 2 种。其中, Th1 参与细胞免疫和迟发性超敏性炎症反应,而 Th2 可辅助 B 细胞分化

为抗体分泌细胞,参与体液免疫应答^[22]。APS 通过作用于 Th 细胞,从而对细胞因子、胞内信使物质以及多种酶都有调节作用,如 IL, IFN- γ 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等。但是,APS 通过细胞因子和胞内信使物质对不同疾病的免疫调节机制各有不同^[23]。ZHANG 等^[24] 研究发现,APS 对内皮细胞凝血酶损伤具有保护作用,其机制为抑制凝血酶诱导的细胞间黏附分子(ICAM-1)表达,上调血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体的表达。颜爱等^[25] 研究表明,APS 能显著恢复环磷酰胺免疫抑制模型小鼠迟发型变态反应(DTH)程度,极显著增高 NK 细胞包活性,同时能提高血清中白细胞介素-2(IL-2), IL-4, IL-10 及 IFN- γ 的含量。ZHENG 等^[26] 认为 APS 通过调节细胞因子 IL-1, IL-6, 诱导 iNOS(一氧化氮合酶)的表达发挥免疫调节效应。

4 APS 在肿瘤免疫方面的作用

近年来,学术界对 APS 的抗肿瘤免疫机制进行了大量研究。免疫佐剂可增强抗肿瘤免疫,主要与 Toll 样受体(TLR), T 细胞亚群, IL, TNF- α , IFN- γ 及 VEGF 等有关。新近研究发现,TLR 能结合机体自身产生的一些内源性分子(即内源性配体)。由于肿瘤在发生发展过程中可以产生一些能被 TLR 识别的内源性配体,所以 TLR 在肿瘤免疫监视中发挥了一定作用。如 YIN 等^[27] 研究发现,APS 可用于治疗膀胱癌,其机制主要是 APS 能够通过上调 TLR4 的表达,增强膀胱上皮细胞的先天免疫反应。Yonas 等^[28] 研究表明,APS 能够显著增加肺癌患者的 CD3, CD8, CD4 及 CD4/CD8。APS 也可通过激活巨噬细胞,刺激其释放 TNF- α , IFN- γ 等细胞因子来发挥抗肿瘤作用。如 YAN 等^[29] 研究发现,APS 能够使 H22 荷瘤小鼠巨噬细胞的吞噬功能得到明显改善, TNF- α 及 IFN- γ 等细胞因子释放增加,发现 APS 主要通过改善宿主生物体的免疫应答来发挥抗肿瘤作用。IL-10 及 VEGF 是重要的肿瘤免疫抑制因子。IL-10 主要通过抑制多种效应细胞和效应分子,以及对肿瘤细胞的直接作用来抑制机体的抗肿瘤免疫,其主要机制包括抑制巨噬细胞功能、抑制 T 淋巴细胞增殖及细胞因子合成等^[30]。VEGF 本就由肿瘤细胞分泌而来,不但可诱导新生毛细血管生成,为实体肿瘤生长提供营养,而且可直接促进肿瘤生长,与实体肿瘤的生长和转移有密切关系^[31]。近年来,APS 抗肿瘤免疫机制的研究热点主要集中在生长因子表达,激活和促进树突状细胞、巨噬细胞及辅助性 T 细胞转化等方面,但对髓样抑制细胞(MDSC)的

调节和影响等方面则鲜有报道。柴旺等^[32]研究认为,适宜浓度的 APS 可能通过降低 MDSC 的比例、抑制 VEGF 及 IL-10 的分泌和肿瘤的生长来抗肿瘤调节免疫。目前,在后期肿瘤治疗中常采用过继免疫细胞疗法,其中应用较多的是淋巴细胞激活的杀伤细胞(LAK)及 IL-2,但这两种细胞均会导致一系列副作用,所以 APS 在肿瘤免疫方面的探索就显得非常有实际意义。

5 APS 在抗病毒免疫方面的作用

抗病毒免疫是机体针对病毒的重要免疫,是机体适应自然环境的主要基础之一,其免疫模式包含了细胞免疫及体液免疫^[33]。已有研究证实,抗病毒免疫与 CTL 细胞(细胞毒性 T 淋巴细胞),CD3⁺CD4⁺(辅助/诱导 T 淋巴细胞)以及 IL,IFN- γ ,核转录因子(NF)- κ B 等细胞因子密切相关。CTL 细胞能够主动与病毒感染细胞接触,然后释放出穿孔素及粒酶等活性物质而使病毒感染细胞破裂死亡,同时特异性抗体会中和、消灭病毒感染细胞释出的病毒。DU 等^[34]研究发现,APS 可以增加 HBsAg(乙肝表面抗原)的抗体水平以及 T 细胞的增殖活性,诱导 CD4⁺ T 细胞产生 IL-4,IL-2 及 IFN- γ ,提高 CD8⁺ T 细胞 IFN- γ 的表达,诱导 CTL 细胞的活性,结果表明 APS 可被用作乙型肝炎病毒(HBV)的 DNA 疫苗佐剂。ZHANG 等^[35]研究表明,口服 APS 能显著增强口蹄疫病毒小鼠的细胞和体液免疫水平,其机制包括增强腹腔巨噬细胞的吞噬能力,促进脾淋巴细胞的增殖,以及 IL-4 和 IL-10 等细胞因子的产生和抗体变化。XUE 等^[36]研究发现,APS 可通过抑制氧化应激和阻断 NF- κ B 途径来抑制 PCV2(猪圆环病毒)的复制。APS 使 PCV2 的 DNA 复制、受感染细胞数目,丙二醛(MDA)含量以及活性氧族(ROS)水平均显著下降,该研究认为 APS 可被用于预防 PCV2 感染。

禽流感是一种严重威胁人类及动物健康的病毒性疾病,如先前已大面积暴发过的 H1N1,H5N1 和 H9N2 型禽流感。目前,预防禽流感的主要措施是疫苗接种。研究发现,APS 能够通过影响抗体及细胞因子水平而显著提高机体免疫应答能力,增强禽流感疫苗的免疫效果。如 GUO 等^[37]研究表明,APS 能够提高感染 H9N2 型禽流感病毒的鸡胚胎成纤维细胞主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC),IL-2,IL-4 及 IL-10 的表达。Brandon 等^[38]研究表明,APS 能够显著提高感染 H5N1 型禽流感病毒的 15 日龄幼鸡 IG 抗体水平及

IL-2,IL-10,IFN- β ,TNF- α 等细胞因子水平。

6 化学结构及分子修饰对 APS 免疫活性的作用

目前研究表明,与蛋白质和酶的激活过程类似,多糖也存在被激活的“活性中心”,这是由其特殊化学结构决定的。研究表明,APS 包括 3 个亚型:APS I,APS II 及 APS III。APS I 由 D-葡萄糖,D-半乳糖及 L-阿拉伯糖以摩尔比 1.75:1.63:1 构成,其平均相对分子质量为 36 300 Da。APS II 和 APS III 均为葡聚糖,多以 α -(1 \rightarrow 4)键连接,少数以 α -(1 \rightarrow 6)键链接。在构成 APS 的单糖中,甘露糖是其主要成分,其次是葡萄糖^[39]。当 APS 与免疫细胞受体结合时,只有分子中的少数寡糖片断、化学键及相对分子质量等起关键作用,如补体 III 型受体(CR3),甘露糖受体(TLR,MR),以及 β -D-(1 \rightarrow 3), α -9(1 \rightarrow 4)化学键等。Lim 等^[40]采用连续酶消化法将 APS 进行酶解,所用酶分别为外切 α -L-阿拉伯呋喃糖苷酶(Afase)和外切 β -D-(1 \rightarrow 3)-半乳聚糖酶(GNase)。其中,GNase 消化产物表现出降低肠道免疫活性的作用,消化产物阿拉伯-3,6-半乳聚糖(AMA-1-B-PS2)可调节胃黏膜和全身免疫系统。LI 等^[41]研究指出,APS 的免疫调节活性主要与其结构 α -9(1 \rightarrow 4) β -D-葡聚糖有关,该结构的存在能够显著增强胃癌大鼠的免疫调节活动,该研究为 APS 用于胃癌疾病治疗提供了一定依据。王金虎等^[42]将 APS I 分离为相对分子质量分别为 30 000,15 000,4 500 Da 的 APS I -A,APS I -B 和 APS I -C,结果发现各型 APS I 均能调控 NF- κ B 信号转导,调节抗炎因子和促炎因子分泌,使机体趋于免疫平衡状态。APS I 也可以抑制肿瘤细胞增殖,并诱导其凋亡,具有一定的抗肿瘤免疫效应,且作用效应随 APS I 的相对分子质量减小而增强。

APS 经分子修饰后其空间结构和物化性质均发生了一定改变,不仅使原有活性提高,有时也会产生新的活性。有人将 APS 衍生化后进行了免疫调节相关研究。如 WANG 等^[43]研究认为,APS 和 SAPS(硫酸化 APS)均具有剂量依赖性的促进生长和免疫调节作用,且两者没有显著性差异。GUO 等^[44]比较研究了 APS,淫羊藿多糖(EPS),硫酸化的 APS(SAPS)及硫酸化的 EPS(SAPS)对淋巴细胞增殖及抗体滴度的影响,结果发现 APS 的效果最好,证明 APS 是一种较好的免疫刺激剂。但 CHEN 等^[45]研究表明,硫酸化改性阳离子可以提高 APS 的抗病毒免疫能力。也有人将 APS 发展为脂质体进行免疫相关研究,如 FAN 等^[46]通过体外实验研究了黄芪

多糖脂质体 (APSL) 对小鼠脾细胞增殖的影响, 结果表明 APSL 能显著地协同促进脾细胞的增殖, 并且效果优于 APS 和空白脂质体 (BL), 说明 APSL 可以显著提高 APS 的免疫作用。

7 APS 对免疫相关基因的调控

APS 的免疫调节作用受相关基因的调控, 主要表现为能够促进细胞中 DNA 及 RNA 的合成与转录, 以及蛋白质的合成与表达, 并调节其他相关基因物质的表达^[47]。NF- κ B, IL-1 β 及 TNF- α 等细胞因子的 mRNA 表达水平与某些疾病的发生、发展密切相关, 其异常表达常作为检测疾病的重要指标之一^[48]。LIU 等^[49] 研究发现, APS 能够减轻 LPS 诱导的鸡免疫应激反应, 主要是通过降低 TLR4 和 NF- κ B 等的基因转录, 以及提高能量和蛋白质代谢来实现的。YUAN 等^[50] 研究了 APS 对鲤鱼头肾、鳃和脾脏的免疫反应基因表达, 结果表明, 在头肾部位, APS 对 IL-1 β mRNA 水平的影响表现出明显的量效关系, 但在鳃和脾脏则不明显; 低剂量 APS 与 TNF- α mRNA 水平呈显著负相关; 在脾脏, 溶菌酶-C mRNA 的水平在低剂量 APS 作用下显著上调。YANG 等^[51] 采用基因学手段证明, APS 能有效参与红细胞分化, 调节原癌基因 LMO2, Klf1, Klf3, Runx1, EphB4 及 Sp1, 增加 K562 细胞株蛋白的 mRNA 表达和胎儿血红蛋白的合成, 说明 APS 对红细胞免疫也具有明显的作用。

据报道, 目前全世界约有 1/3 的人感染了弓形虫。虽然多数感染者表现出无症状或轻微症状, 但免疫能力低下者, 如艾滋病患者、孕妇等感染弓形虫会引起严重后果^[52]。目前, 尚无理想的药物或疫苗防治弓形虫病, 人用疫苗的效果也不理想。YANG 等^[53] 将 APS 用于弓形虫模型小鼠, 发现其保护性免疫显著增强, 存活时间显著增加, 肝组织病理学评分显著降低, 这主要与 APS 对免疫相关基因的调控有关。谢荣华等^[54] 采用多表位基因工程构建了弓形虫多表位疫苗 pcDNA3-wx2b4a 基因, 研究证明 APS 可增强弓形虫 wx2b4a 基因表位疫苗产生免疫应答, 并显示较好的免疫保护效应。上述研究为弓形虫的防治提供了新的思路与方法。

黄芪被证明能够改善半抗原诱导的实验性结肠炎早已有之, 但其具体的有效部位及作用机制研究则在近年来方逐渐展开。YANG 等^[55] 研究发现, APS 能够通过上调 TNF- α , IL-1b 及 NFATc4 mRNA 的表达来显著改善 TNBS (三硝基苯磺酸) 诱导的实验性大鼠结肠炎, 且其效果能够媲美高剂量的地塞

米松, 据此认为 APS 是黄芪改善结肠炎的主要有效部位。

8 小结与展望

黄芪已有 2 000 多年的药用历史, 其主要药效成分 APS 以其多方面的免疫调节作用成为一种良好的免疫佐剂^[56]。APS 的免疫调节作用是黄芪研究的核心问题之一, 目前尤以肿瘤免疫、抗病毒免疫及免疫相关基因的调控为 APS 的研究热点。总结可知, APS 可通过调节免疫器官、免疫细胞、免疫因子以及某些信使物质等来发挥免疫调节作用, 不仅对特异性免疫及非特异性免疫均有调节作用, 而且对正常机体与异常机体均有免疫调节功能。此类研究涉及的内容较为广泛, 对且免疫调节相关机制的研究较为深入, 某些研究结果能够为 APS 在现代医学及兽医学中的应用及相关产品开发提供实验支持。

多糖受体学说认为, 多糖也存在类似蛋白质的“活性中心”^[57]。这和 APS 的免疫调节作用与其分子量及结构特点密切相关的认识相一致。目前, APS 的免疫调节相关研究多针对其本身的结构, 大多以粗多糖为研究对象。这一方面较为符合中医药“整体化”思想, 但另一方面也会限制 APS 调节免疫相关机制的研究及其进一步的开发利用。黄芪粗多糖相对分子量分布范围较广, 难以精确阐述免疫调节作用与相对分子量及其范围的相关性, 也难以在分子水平揭示 APS 的免疫调节机制。受“多糖受体”思路与方法的启示, 应加强对分离、纯化后的均一组分低相对分子量 APS 及 APS 结构特点与免疫调节作用的构效关系及作用靶点方面的研究, 结合化学修饰探讨 APS 调节机体免疫的深刻机制, 通过单体效价研究提高其有效摄入量增强机体免疫的效果。此外, 还可以结合有关临床研究, 加强 APS 作为人体免疫佐剂的潜力开发, 推广其临床应用, 将黄芪多糖的应用领域由现在的以兽药畜牧业为主逐渐拓宽至医药治疗方面。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 303.
- [2] CHEN H G, ZHOU X, ZHANG J Z. Optimization of enzyme assisted extraction of polysaccharides from *Astragalus membranaceus*[J]. Carbohydr Polym, 2014, 111(13): 567-575.
- [3] ZHONG R Z, YU M, LIU H W, et al. Effects of dietary astragalus polysaccharide and *Astragalus membranaceus* root supplementation on growth

- performance, rumen fermentation, immune responses, and Antioxidant status of lambs[J]. *Animal Feed Sci Technol*, 2012, 174(1/2): 60-67.
- [4] 姜琛璐, 汤承, 骞宇, 等. 黄芪多糖免疫调节作用研究进展[J]. *食品科学*, 2013, 34(11): 327-332.
- [5] CHEN R Z, TAN L, JIN C G, et al. Extraction, isolation, characterization and antioxidant activity of polysaccharides from *Astragalus membranaceus*[J]. *Ind Crops Prod*, 2015, 77(23): 434-443.
- [6] LI S P, ZHAO X J, WANG J Y. Synergy of astragalus polysaccharides and probiotics (*Lactobacillus* and *Bacillus cereus*) on immunity and intestinal microbiota in chicks [J]. *Poultry Sci*, 2009, 88(3): 519-525.
- [7] GUO X, WANG J H, XIAO X Z, et al. Effect of four Chinese herbal polysaccharides on proliferation of mouse splenic lymphocytes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(9): 21-22.
- [8] LI J F, ZHONG Y G, LI H R, et al. Enhancement of astragalus polysaccharide on the immune responses in pigs inoculated with foot-and-mouth disease virus vaccine [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 49(3): 362-368.
- [9] JIN M L, ZHAO K, HUANG Q S, et al. Structural features and biological activities of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64(5): 257-266.
- [10] Jackute J, Žemaitis M, Pranys D, et al. Distribution of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in tumor islets and stroma from patients with non-small cell lung cancer in association with COPD and smoking[J]. *Medicina*, 2015, 51(5): 263-271.
- [11] SONG M M, FANG S, Tanaka S, et al. Effects of arsenic disulfide on proliferation, cytokine production, and frequencies of CD4⁺, CD8⁺, and regulatory T cells in mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells [J]. *International Immunopharm*, 2015, 29(2): 832-838.
- [12] CHEN W, LI Y M, YU M H. Astragalus polysaccharides inhibited diabetic cardiomyopathy in hamsters depending on suppression of heart chymase activation[J]. *J Diab Compl*, 2010, 24(3): 199-208.
- [13] QIU H H, CHENG G L, XU J Q, et al. Effects of astragalus polysaccharides on associated immune cells and cytokines in immunosuppressive dogs[J]. *Procedi Vaccinol*, 2010, 2(1): 26-33.
- [14] SHAO B M, XU W, DAI H, et al. A study on the immune receptors for polysaccharides from the roots of *Astragalus membranaceus*, a Chinese medicinal herb [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(2004): 1103-1111.
- [15] LIU Q Y, YAO Y M, ZHANG S W, et al. Astragalus polysaccharides regulate T cell-mediated immunity via CD11c^{high} CD45RB^{low} DCs *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3): 457-464.
- [16] SHAO P, ZHAO L H, CHEN Z, et al. Regulation on maturation and function of dendritic cells by *Astragalus mongholicus* polysaccharides [J]. *International Immunopharm*, 2006, 6(7): 1161-1166.
- [17] Eman Z, Engy R, Fatma A H, et al. Effects of dietary astragalus polysaccharides (APS) on growth performance, immunological parameters, digestive enzymes, and intestinal morphology of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Fish Shellfish Immunology*, 2014, 38(1): 149-157.
- [18] WANG T T, SUN Y X, JIN L J, et al. Enhancement of non-specific immune response in sea cucumber (*Apostichopus japonicus*) by *Astragalus membranaceus* and its polysaccharides[J]. *Fish Shellfish Immunology*, 2009, 27(6): 757-762.
- [19] Katalin T, Balázs D, András B, et al. Complement receptor type 1 (CR1/CD35) expressed on activated human CD4⁺ T cells contributes to generation of regulatory T cells[J]. *Immunol Lett*, 2015, 164(2): 117-124.
- [20] LI H Q, Lloyd R J, WANG J D. Effect of astragalus polysaccharides on erythrocyte immune adherence of chickens inoculated with infectious bursal disease virus [J]. *Agricul Sci Chi*, 2007, 6(11): 1402-1408.
- [21] Sánchez-Cordón P J, Pérez de Diego A C, Gómez-Villamandos J C, et al. Comparative analysis of cellular immune responses and cytokine levels in sheep experimentally infected with bluetongue virus serotype 1 and 8[J]. *Veterinary Microbiology*, 2015, 177(1/2): 95-105.
- [22] Tierney K L, Julia R H, Gregory E D. Sexual activity modulates shifts in TH₁/TH₂ cytokine profile across the menstrual cycle: an observational study [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(6): 1513-1521.
- [23] LI R, CHEN W C, WANG W P, et al. Antioxidant activity of astragalus polysaccharides and antitumour activity of the polysaccharides and siRNA [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 82(2): 240-244.
- [24] ZHANG X X, YAO K N, REN L H, et al. Protective effect of astragalus polysaccharide on endothelial progenitor cells injured by thrombin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 43(4): 387-389.
- [25] 颜爱, 李波, 李润成, 等. 香菇多糖和黄芪多糖对免疫抑制小鼠免疫功能调节的研究[J]. *中国免疫学杂*

- 志, 2012, 28(11): 999-1005.
- [26] ZHENG Y J, ZHOU B, SONG Z F, et al. Study of *Astragalus mongholicus* polysaccharides on endothelial cells permeability induced by HMGB1 [J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 92(1): 934-941.
- [27] YIN X L, CHEN L, LIU Y, et al. Enhancement of the innate immune response of bladder epithelial cells by astragalus polysaccharides through upregulation of TLR4 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 39(2): 232-238.
- [28] Yonas G, Frank A C, Laura P J, et al. The role of intrahepatic CD3⁺/CD4⁻/CD8⁻ double negative T (DNT) cells in enhanced acetaminophen toxicity[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 280(2): 264-271.
- [29] YANG B, XIAO B, SUN T Y. Antitumor and immunomodulatory activity of *Astragalus membranaceus* polysaccharides in H22 tumor-bearing mice[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 62(8): 287-290.
- [30] Joanna R, Natalia A, Jagoda K, et al. Temporary elimination of IL-10 enhanced the effectiveness of cyclophosphamide and BMDC-based therapy by decrease of the suppressor activity of MDSCs and activation of antitumour immune response [J]. Immunobiology, 2015, 220(3): 389-398.
- [31] Kemse N G, Kale A, Joshi S R. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension Wistar rats improves IL-10 and VEGF levels[J]. PLEFA, 2015, 43(4): 276-279.
- [32] 柴旺, 何小鹏, 朱军璇, 等. 黄芪多糖对 B16-F10 荷瘤鼠髓样抑制细胞免疫活性的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(1): 63-65.
- [33] HUANG C, ZHANG Q, FENG W H. Regulation and evasion of antiviral immune responses by porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. Virus Res, 2015, 202(16): 101-111.
- [34] DU X G, ZHAO B, LI J Y, et al. Astragalus polysaccharides enhance immune responses of HBV DNA vaccination via promoting the dendritic cell maturation and suppressing Treg frequency in mice[J]. International Immunopharm, 2012, 14(4): 463-470.
- [35] ZHANG N W, LI J F, HU Y X, et al. Effects of astragalus polysaccharide on the immune response to foot-and-mouth disease vaccine in mice[J]. Carbohydr Polym, 2010, 82(3): 680-686.
- [36] XUE H X, GAN F, ZHANG Z Q, et al. Astragalus polysaccharides inhibits PCV2 replication by inhibiting oxidative stress and blocking NF- κ B pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2015, 81(9): 22-30.
- [37] GUO L W, WANG D Y, HU Y L, et al. Adjuvanticity of compound polysaccharides on chickens against newcastle disease and avian influenza vaccine[J]. Int J Biol Macromol, 2012, 50(3): 512-517.
- [38] Brandon Z L, Sharon M B, Michael D K, et al. Failure to infect pigs co-housed with ducks or chickens infected experimentally with A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1) highly pathogenic avian influenza virus [J]. Veter Microbiol, 2013, 162(2/4): 944-948.
- [39] YAN H, XIE Y P, SUN S G, et al. Chemical analysis of astragalus mongholicus polysaccharides and antioxidant activity of the polysaccharides [J]. Carbohydrate Polymers, 2010, 82(3): 636-640.
- [40] Lim J D, YU C Y, Kim S H, et al. Structural characterization of an intestinal immune system-modulating arabino-3, 6-galactan-like polysaccharide from the above-ground part of *Astragalus membranaceus* (Bunge)[J]. Carbohydrate Polymers, 2016, 88(20): 1265-1272.
- [41] LI R, CHEN W C, WANG W P, et al. Extraction, characterization of astragalus polysaccharides and its immune modulating activities in rats with gastric cancer [J]. Carbohydrate Polymers, 2009, 78(4): 738-742.
- [42] 王金虎, 董娟聪, 赵继学, 等. 不同相对分子质量一年生膜荚黄芪多糖对 RAW264.7 细胞炎症相关因子表达的影响[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2011, 37(6): 1051-1056.
- [43] WANG X F, LI Y L, SHEN J, et al. Effect of astragalus polysaccharide and its sulfated derivative on growth performance and immune condition of lipopolysaccharide-treated broilers [J]. Int J Biol Macromol, 2015, 76(5): 188-194.
- [44] GUO L W, WANG D Y, HU Y L, et al. Adjuvanticity of compound polysaccharides on chickens against Newcastle disease and avian influenza vaccine[J]. Int J Biol Macromol, 2012, 50(3): 512-517.
- [45] CHEN Y, SONG M Y, WANG Y X, et al. The anti-DHAV activities of astragalus polysaccharide and its sulfate compared with those of BSRPS and its sulfate [J]. Carbohydrate Polymers, 2015, 117(6): 339-345.
- [46] FAN Y P, MA L, ZHANG W M, et al. Liposome can improve the adjuvanticity of astragalus polysaccharide on the immune response against ovalbumin[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 60(9): 206-212.
- [47] WAN J J, GE X P, LIU B, et al. Effect of dietary vitamin C on non-specific immunity and mRNA expression of three heat shock proteins (HSPs) in juvenile *Megalobrama amblycephala* under pH stress[J]. Aquaculture, 2014, 434(20): 325-333.
- [48] Lima F S, Greco L F, Bisinotto R S, et al. Effects of

- intrauterine infusion of *Trueperella pyogenes* on endometrial mRNA expression of proinflammatory cytokines and luteolytic cascade genes and their association with luteal life span in dairy cows [J]. *Theriogenology*, 2015, 84(8): 1263-1272.
- [49] LIU L, SHEN J, ZHAO C, et al. Dietary astragalus polysaccharide alleviated immunological stress in broilers exposed to lipopolysaccharide[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72(1): 624-632.
- [50] YUAN C T, PAN X P, GONG Y, et al. Effects of astragalus polysaccharides (APS) on the expression of immune response genes in head kidney, gill and spleen of the common carp, *Cyprinus carpio* L. [J]. *International Immunopharm*, 2008, 8(1): 51-58.
- [51] YANG M, QIAN X H, ZHAO D H, et al. Effects of astragalus polysaccharide on the erythroid lineage and microarray analysis in K562 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(2): 242-250.
- [52] Nouha C B, Aida B, Mohamed M. Design and characterization of a recombinant colorimetric SAG1-alkaline phosphatase conjugate to detect specific antibody responses against *Toxoplasma gondii* [J]. *J Immunol Methods*, 2013, 394(1/2): 107-114.
- [53] YANG X Y, HUANG S G, CHEN J P, et al. Evaluation of the adjuvant properties of *Astragalus membranaceus* and *Scutellaria baicalensis* GEORGI in the immune protection induced by UV-attenuated *Toxoplasma gondii* in mouse models [J]. *Vaccine*, 2010, 28(3): 737-743.
- [54] 谢荣华, 范久波, 舒衡平. 黄芪多糖、香菇多糖增强弓形虫 wx2b4a 表位疫苗免疫小鼠的保护作用[J]. *中国人兽共患病学报*, 2015, 31(8): 724-727.
- [55] YANG M, LIN H B, GONG S T, et al. Effect of astragalus polysaccharides on expression of TNF- α , IL-1 β and NFATc4 in a rat model of experimental colitis [J]. *Cytokine*, 2014, 70(2): 81-86.
- [56] YANG L S, XUE J B, HU Y L, et al. Enhancement of the immune response to rabbit hemorrhagic disease vaccine in young rabbits by advanced vaccination and chinese herbal adjuvants[J]. *Agricul Sci Ch*, 2008, 7(10): 1274-1280.
- [57] PU X Y, MA X L, LIU L, et al. Structural characterization and antioxidant activity *in vitro* of polysaccharides from angelica and astragalus [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 137(10): 154-164.

[责任编辑 邹晓翠]