

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.01.011

• 文献综述 •

# 黄芪多糖治疗炎症性肠病作用机制研究进展

杨雯迪<sup>1</sup> 李伟<sup>1</sup> 许博洋<sup>1</sup> 徐伟<sup>2△</sup>

<sup>1</sup> 内蒙古医科大学中医学院, 呼和浩特 010010

<sup>2</sup> 内蒙古自治区人民医院中西医结合科, 呼和浩特 010010

**关键词** 黄芪多糖; 炎症性肠病; 肠道菌群; 免疫调节; 中药

**中图分类号** R574; R285.5 **文献标志码** A

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)属于极易复发的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 病变多累及结、直肠, 病变严重者会累及全消化道, 临床常见腹泻、黏液脓血便、腹痛等症状<sup>[1]</sup>。IBD 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD); 其中 UC 病变部位为结、直肠的黏膜及黏膜下层, 临床以反复的腹泻、腹痛和脓血黏液便为主要表现; CD 病变范围可累及整个消化道, 常见部位包括回肠末端和结肠, 临床表现以腹痛、腹泻为主。目前 IBD 发病机制尚未明确, 现有研究普遍认为其发生发展与遗传因素、免疫功能缺陷、肠黏膜受损、肠道菌群紊乱等相关<sup>[2-4]</sup>, 其中免疫因素是发病的重要环节。黄芪是豆科植物蒙古黄芪(*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao)或膜荚黄芪(*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.)的干燥根, 具有益气健脾、固表止汗、补气升阳、利水消肿、托毒排脓、敛疮生肌的功效。药理研究<sup>[5-6]</sup>表明, 黄芪的化学成分主要包含多糖类、皂苷类、黄酮类、氨基酸类等化合物, 此外还含有生物碱、葡萄糖醛酸以及碘、硅、锌等多种微量元素。其中, 黄芪多糖(*astragalus polysaccharin*, APS)是黄芪的主要活性成分, 分子式: C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 分子量为 254.693, 熔点为 154.5℃, 为棕黄色粉末, 具有引湿性, 溶解速度较慢, 溶解后产生泡沫。《本草备要》言黄芪“益元气, 壮脾胃”; 凡劳倦内伤, 脾虚泄泻, 脏器下垂皆可用。中医常用于改善: 脾胃气虚以及中气下陷导致的气虚乏力, 食少便溏; 肺气亏虚导致的咳嗽、气短; 水湿内停导致的浮肿、小便不利等以及气血不足导致的疮疡经久不愈等病症<sup>[7]</sup>。此外, 多项研究<sup>[8-10]</sup>也证实 APS 对肿瘤、内分泌疾病、胃肠系统疾病、糖尿病等有较明显的治疗作

用。关于 APS 治疗 IBD 的作用机制, 学者们进行了大量研究, 现本文将有关作用机制概述如下。

## 1 APS 治疗 IBD 的作用机制

### 1.1 抗炎

抗炎和促炎因子平衡紊乱是 IBD 患者出现炎症的原因之一<sup>[11]</sup>。肠道炎症细胞浸润会释放白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎细胞因子和白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-13(interleukin-13, IL-13)等抗炎细胞因子, 导致肠上皮细胞脱落、坏死、肠道黏膜通透性增加, 肠道黏膜屏障功能降低, 最终导致 IBD。臧凯宏等<sup>[12]</sup>利用三硝基苯磺酸(TNBS)灌肠制备大鼠 UC 模型, 发现 APS 能显著降低 UC 大鼠结肠中髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的水平, 同时发现 APS 通过降低肠道炎症反应、减少肠道炎症因子水平发挥改善肠道黏膜屏障功能。此外, Lv 等<sup>[13]</sup>在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎小鼠模型中发现, 小鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17 表达和 MPO 活性降低与 APS 治疗情况呈正相关。实验研究<sup>[14]</sup>表明 APS 能够通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)的激活而减少 IL-18 和 IL-1 $\beta$  等炎症因子的产生, 最终对 DSS 诱导的结肠炎发挥治疗作用。宋艳等<sup>[15]</sup>发现予小鼠低、中、高剂量 APS 后, 各剂量组小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)、TNF- $\alpha$ 、IL-6、MPO 活性、丙二醇(malondialdehyde, MDA)、巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibition factor, MIF)、血栓素 B<sub>2</sub>(thromboxane B<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>)水平以及

△ 通信作者, Corresponding author, E-mail: yang11402787@163.com

Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4)、核因子- $\kappa$ Bp65 (nuclear factor kappa-Bp65, NF- $\kappa$ Bp65) mRNA 水平显著降低,这说明 APS 能够有效改善 UC 小鼠体内炎症水平及氧化应激损伤。Wu 等<sup>[16]</sup>研究提示蜜炙黄芪多糖 (HAPS3a) 和 APS 均能对 UC 小鼠发挥较为显著的抗炎作用,同时也会影响细胞因子的表达和微生物群的多样性。

## 1.2 免疫调节

IBD 的发病与 Th1/Th2 免疫调节失衡密切相关。Th17 细胞主要促进炎症的发生, Treg 细胞主要介导外周免疫耐受,二者均为 Th 细胞,其主要功能是维持机体免疫防御与免疫耐受。国外相关研究<sup>[17]</sup>表明, APS 会影响 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、树突细胞和小胶质细胞的活性,能诱导多种细胞因子和趋化因子的表达,对多种免疫细胞具有免疫调节作用。APS 能够调节血清 IL-2、IL-6、IL-12p70、IL-23、TNF- $\alpha$  和结肠炎小鼠结肠组织中的转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor, TGF- $\beta$ 1) 的水平,并能通过重塑 Tfh/Treg 细胞平衡提高小鼠存活率、DAI、体重变化率,从而缓解 UC 小鼠结肠炎症<sup>[18]</sup>。奚沁华等<sup>[19]</sup>通过 DSS 诱导的 UC 小鼠模型研究 APS 对髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MD-SC) 的影响,发现 APS 干预后,小鼠 CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>+</sup> 髓源性抑制细胞 (CD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>+</sup> MDSC) 水平在外周血、脾脏和骨髓中明显下降,证明了 APS 体内治疗的确能够降低 UC 小鼠体内 MDSC 水平。李红燕等<sup>[20]</sup>研究发现, APS 能维持 Th1/Th2 细胞动态平衡,既能调节免疫抑制小鼠细胞因子水平,又能促进分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIgA) 的分泌,同时也会影响小鼠肠黏膜中 T 细胞转录因子 (Tbet)、GATA 结合蛋白 3 (GATA-3) 表达。Zhao 等<sup>[21]</sup>研究指出 APS 能诱导巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$ 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 以及一氧化氮 (nitric oxide, NO), 并增加免疫细胞因子的水平,从而提升机体的免疫力。

## 1.3 保护肠道黏膜

肠道黏膜损伤或肠黏膜通透性异常是 IBD 患者出现腹泻、黏液便等肠道症状的首要原因,因此改善肠黏膜通透性、恢复肠道黏膜屏障功能是治疗 IBD 的重要策略。多项研究表明 APS 能通过抑制肠道炎症反应而达到改善黏膜通透性,恢复肠道黏膜屏障的作用。陈梦梦等<sup>[22]</sup>在实验中发现 APS 与柳氮磺吡啶都能修复 UC 大鼠模型损伤的肠组织,同时 APS 还能影

响增殖细胞核抗原 (proliferation cell nuclear antigen, PCNA) 的表达,参与 DNA 的修复和复制过程,进而调节细胞的增生及组织修复。臧凯宏等<sup>[23]</sup>发现, APS 可剂量依赖性地降低 UC 大鼠 MPO 活性及 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  含量,提高表皮细胞生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 含量及紧密连接蛋白 Occludin、ZO-1 的表达水平,促进肠道黏膜修复、改善肠道黏膜屏障功能。潘伟杰等<sup>[24]</sup>研究表明 APS 能通过上调 Bcl-2、下调 Bax 蛋白表达发挥改善肠道屏障功能的作用。Yan 等<sup>[25]</sup>研究表明, APS 会使结肠组织中紧密连接蛋白 occludin、TFF3 和 ZO-1 的表达增加,从而改善 UC 模型大鼠肠道黏膜屏障功能。有报道<sup>[26]</sup>指出 APS 会影响超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的活性,降低 MDA 的含量,影响 sIgA、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  蛋白含量以及空肠组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、脂多糖诱导肿瘤坏死因子 A 抗体 (lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor alpha factor, LITAF)、NF- $\kappa$ B、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的 mRNA 表达水平,通过免疫和抗氧化功能减少感染细小病毒的幼鹅肠道炎症损伤,发挥保护肠道黏膜的作用。

## 1.4 调节肠道菌群

肠道菌群失调是指厌氧菌 (如杆菌、梭菌等) 和兼性厌氧菌 (如沙门菌、链球菌等) 代谢紊乱; 菌群长期失调会破坏肠道内稳态, 最终导致肠炎。有研究<sup>[27]</sup>证实在日粮中添加 APS 会通过 NF- $\kappa$ B 信号通路影响肠道微生物的组成和物种分布以及肠道微生态平衡, 这说明 APS 能通过改变肠道微生物群来调节肠道微生态平衡。赵珈华等<sup>[28]</sup>应用高剂量 APS 治疗 2,4-二硝基氟苯 (dinitrofluorobenzene, DNFB) 诱导的小鼠迟发型超敏反应模型, 结果显示小鼠肠道中大肠杆菌和肠球菌等有害菌的数量明显减少, 乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌的数量明显增加, 表明 APS 能逆转 DNFB 诱导的肠道生态紊乱。梁金花等<sup>[29]</sup>研究发现, APS 能明显升高 UC 模型大鼠肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌的数量, 降低肠杆菌、肠球菌数量, 调整肠道微生态失调, 缓解肠黏膜病理性损伤。研究<sup>[30]</sup>表明, APS 能增加拟杆菌门、双歧杆菌相对丰度, 降低厚壁菌门相对丰度, 升高拟杆菌门与厚壁菌门比值, 降低 LPS 水平, 减少炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的释放。也有实验<sup>[31]</sup>表明, 从黄芪、党参中提取的多糖能减轻 UC 小鼠的肠黏膜损伤, 改善临床症状, 恢复肠道菌群结构, 重建免疫平衡。

### 1.5 调控信号通路

从细胞外到细胞内进行信息传导是机体生命活动的基本规律,细胞根据这种信息来作出反应的途径叫信号通路,而 IBD 的发生、发展涉及多条信号通路的激活。赵海梅等<sup>[32]</sup>在实验中观察到,予大鼠 APS 后,大鼠结肠黏膜中 p-Akt、PI3K 表达显著下降,指出 APS 能通过调控 PI3K/Akt 信号治疗急性 UC。Luo 等<sup>[33]</sup>研究发现 APS 会影响诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 COX-2 基因的表达,减少 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的产生,证实了 APS 能抑制核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of  $\kappa$ B, I $\kappa$ B)的降解,减少蛋白激酶 B 抗体磷酸化,从而阻止 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活和移位。Meng 等<sup>[34]</sup>证实 APS 通过阻断 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来阻止促炎因子的产生。李浩田等<sup>[35]</sup>研究指出,APS 可通过激活 AMPK/mTOR 信号通路增强自噬,减轻急性放射性肠炎大鼠结肠黏膜炎症损伤,最终达到保护肠道功能的目的。Chen 的实验<sup>[36]</sup>表明,APS 会影响 DSS 诱导的实验小鼠总体重、DAI 评分以及炎症细胞因子的表达,并通过抑制 Nrf2/HO-1 通路来实现结肠炎的预防。

### 2 小结

综上,APS 能多途径、多靶点的发挥治疗作用,且在抗炎、免疫调节、保护肠道黏膜、调节肠道菌群、调控信号通路等方面优势明显。而 APS 是中药黄芪的有效提取物,就安全性以及药物依赖性而言优于常规西药。研究<sup>[37]</sup>证实,APS、槲皮素、柠檬苦素、人参皂苷 Rd(ginsenoside Rd, G-Rd)、木犀草素等植物化学物质具有较强的抗炎活性,被认为是治疗 IBD 的重要候选药物。然而 APS 的临床利用程度仍处于低水平阶段,国内外应用 APS 制剂治疗 IBD 的临床报道屈指可数。因此,在下一阶段需明确研究方向,拓展层次、扩大规模去研究 APS,使其能更好地服务临床,为防治 IBD 提供用药指导。

### 参 考 文 献

[1] Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94 (1): 155-165.

[2] Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(4): 379-389.

[3] Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease-epidemiology, genetics, and

pathogenesis [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4): 307-317.

[4] Iskandar HN, Dhare T, Farraye FA. Ulcerative colitis: update on medical management[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17(11): 44.

[5] Zhang W, Ma W, Zhang J, et al. The immunoregulatory activities of astragalus polysaccharide liposome on macrophages and dendritic cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 105(Pt1): 852-861.

[6] Auyeung KK, Han QB, Ko JK. Astragalus membranaceus: a review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers[J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(1): 1-22.

[7] 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: 350-353.

[8] Zheng Y, Ren W, Zhang L, et al. A review of the pharmacological action of astragalus polysaccharide [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 349.

[9] Zhang Z, Zhang L, Xu H. Effect of Astragalus polysaccharide in treatment of diabetes mellitus: a narrative review[J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 39(1): 133-138.

[10] Zhang L, Shergis JL, Yang L, et al. Astragalus membranaceus (Huang Qi) as adjunctive therapy for diabetic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 239: 111921.

[11] 李伟, 徐伟, 李雪颂. 小檗碱治疗炎症性肠病的作用机制[J]. *中医药信息*, 2022, 39(6): 85-89.

[12] 臧凯宏, 吴建军, 秦红岩, 等. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障的影响[J]. *中药材*, 2017, 40(1): 208-211.

[13] Lv J, Zhang Y, Tian Z, et al. Astragalus polysaccharides protect against dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting NF- $\kappa$ B activation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98: 723-729.

[14] Tian Z, Liu Y, Yang B, et al. Astragalus polysaccharide attenuates murine colitis through inhibition of the NLRP3 inflammasome[J]. *Planta Med*, 2017, 83(1-02): 70-77.

[15] 宋艳, 何永恒, 杨芳, 等. 黄芪多糖调节脂联素/TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路对溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(11): 1319-1324.

[16] Wu J, Li C, Bai L, et al. Structural differences of polysaccharides from astragalus before and after honey processing and their effects on colitis mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 182: 815-824.

[17] Li CX, Liu Y, Zhang YZ, et al. Astragalus polysaccharide: a review of its immunomodulatory effect[J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45(6): 367-389.

[18] Zhong Y, Xiao Q, Kang Z, et al. Astragalus polysaccharide

- alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of Tfh/Treg cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111:109108.
- [19] 奚沁华,李月芹,戴娟,等. 黄芪多糖治疗溃疡性结肠炎小鼠的实验研究[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(11): 975-978,1008.
- [20] 李红燕,陈丽莉,李彦,等. 黄芪多糖对免疫抑制小鼠肠道黏膜免疫的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(21):3465-3468.
- [21] Zhao LH, Ma ZX, Zhu J, et al. Characterization of polysaccharide from *Astragalus radix* as the macrophage stimulator[J]. *Cell Immunol*, 2011, 271(2): 329-334.
- [22] 陈梦梦,朱曙东. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织再生、修复的影响[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(31): 1-6.
- [23] 臧凯宏,李应东,朱丽娟,等. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜的修复作用及其作用机制研究[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2018, 35(3): 5-10.
- [24] 潘伟杰,张连峰,李良. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠的作用及其机制研究[J]. *新中医*, 2019, 51(9): 13-16.
- [25] Yan X, Lu QG, Zeng L, et al. Synergistic protection of astragalus polysaccharides and matrine against ulcerative colitis and associated lung injury in rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(1): 55-69.
- [26] Luo D, Yang N, Liu Z, et al. Effects of astragalus polysaccharide on intestinal inflammatory damage in goslings infected with gosling plague[J]. *Br Poult Sci*, 2021, 62(3): 353-360.
- [27] Song X, Feng Z, Zhang Y, et al. Regulation of dietary astragalus polysaccharide (APS) supplementation on the non-specific immune response and intestinal microbiota of sea cucumber *Apostichopus japonicus* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 94:517-524.
- [28] 赵珈华,李玉婷,刘洋,等. 黄芪多糖对小鼠迟发型超敏反应的影响[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022, 43(3): 25-29.
- [29] 梁金花,郑科文,孙立群. 探讨中药黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠肠道菌群失调的调整作用[J]. *微量元素与健康研究*, 2013, 30(2): 1-3.
- [30] 张竞男,苑红,马春丽,等. 黄芪多糖通过调节肠道菌群抑制高脂饮食小鼠肠道炎症反应[J]. *食品与生物技术学报*, 2022, 41(4): 19-24.
- [31] Tang S, Liu W, Zhao Q, et al. Combination of polysaccharides from *Astragalus membranaceus* and *Codonopsis pilosula* ameliorated mice colitis and underlying mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113280.
- [32] 赵海梅,黄敏芳,刘端勇,等. 黄芪多糖对急性溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜 PI3K/Akt 信号的调控作用[J]. *中成药*, 2015, 37(9): 2029-2031.
- [33] Luo T, Qin J, Liu M, et al. Astragalus polysaccharide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglial cells; regulation of protein kinase B and nuclear factor- $\kappa$ B signaling [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(3-4): 205-212.
- [34] Meng Q, Du X, Wang H, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cell growth and pro-inflammatory response in IL-1 $\beta$ -stimulated fibroblast-like synoviocytes by enhancement of autophagy via PI3K/AKT/mTOR inhibition [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(9): 1138-1146.
- [35] 李浩田,李梦丽,张臣,等. 基于 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬途径研究黄芪多糖对急性放射性肠炎大鼠肠黏膜的保护作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(2): 311-317.
- [36] Chen Y, Wang J, Li J, et al. Astragalus polysaccharide prevents ferroptosis in a murine model of experimental colitis and human Caco-2 cells via inhibiting NRF2/HO-1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174518.
- [37] Duan L, Cheng S, Li L, et al. Natural anti-inflammatory compounds as drug candidates for inflammatory bowel disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 684486.

(收稿日期: 2022-09-04)