

## 党参多糖对动物免疫调节作用研究进展

郜艳雪, 时 坤, 李健明, 孙志博, 栾美慧, 徐 宁, 宫庆龙, 刘 艺, 冷 雪\*, 杜 锐\*

(吉林农业大学中药材学院, 吉林长春 130118)

**摘 要:**党参是我国传统中药材, 主要成分有多糖、内酯、三萜、生物碱、甾醇和党参苷等。相关药理学研究表明, 党参具有免疫调节、健脾、抗癌、补中益气 and 益肺等功效。党参所含的多糖与其他药用植物多糖相同, 均具有降血糖, 免疫调节等作用。论文就党参多糖对免疫器官、免疫细胞、免疫分子及分子修饰等方面的免疫调节功能进行综述, 为党参多糖在动物免疫调节方面的应用提供参考。

**关键词:**党参多糖; 免疫器官; 免疫细胞; 免疫分子; 分子修饰; 免疫调节

DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.09.020

中图分类号: S853.72

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)09-0103-04

党参入药部位为桔梗科植物党参(*Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.)、川党参(*C. tangshen* Oliv.)或素花党参(*C. pilosula* var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen)的干燥根。党参在动物临床中被广泛应用, 常被用于治疗动物体倦无力、少食气虚等。

主要分布在东亚、东南亚和中亚地区, 自古以来, 一直被用作传统中药。同时关于党参化学成分的研究也不断加深, 已经分离得到多种化学成分, 包括有机酸及其糖苷、聚乙炔、多烯及其糖苷、氨基酸、类黄酮及其糖苷、木脂素及其糖苷、香豆素、糖类和

收稿日期: 2018-09-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31372436); 吉林省科技厅科技支撑计划项目(20190304004YY); 国家重点研发计划(2018YFC1706600)

作者简介: 郜艳雪(1994—), 女, 吉林松原人, 硕士研究生, 主要从事生药学研究。\*通讯作者

- [28] Shike H, Lauth X, Westerman M E, et al. Bass hepcidin is a novel antimicrobial peptide induced by bacterial challenge[J]. Eur J Biochem, 2002, 269(8): 2232-2237.
- [29] Chen J Y, Lin W J, Lin T L. A fish antimicrobial peptide, tilapia hepcidin TH2-3, shows potent antitumor activity against human fibrosarcoma cells[J]. Peptides, 2009, 30(9): 1636-1642.
- [30] Chang W T, Pan C Y, Rajanbabu V, et al. Tilapia (*Oreochromis*

- mis mossambicus*) antimicrobial peptide, hepcidin 1-5, shows antitumor activity in cancer cells[J]. Peptides, 2011, 32(2): 342-352.
- [31] 王义鹏, 赖 仞. 昆虫抗菌肽结构、性质和基因调控[J]. 动物学研究, 2010, 31(1): 27-34.
- [32] 王 龙, 冯 群, 高嘉敏, 等. 昆虫抗菌肽分类及在医学中应用[J]. 环境昆虫学报, 2017, 39(6): 1387-1396.

### Progress on Action Mechanisms of Antimicrobial Peptides

LI Yun-xiang, YAO Qian, REN Mei, YANG Fan, ZOU Min, ZHANG Yu-xi, LIN Qing  
(College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi, 712100, China)

**Abstract:** Antimicrobial peptide, a small cationic active peptide produced by organisms, plays an important effect in innate immunity, which is able to help organisms resist the infections from bacteria, fungi, virus, parasites and cancer cells. Antimicrobial peptide can kill cells by forming holes on cell membrane and making the material in cells outflow, and by effecting on the protein and the nucleic acid in cells, but it plays a little damage to host cells. In recent years, more and more researchers have devoted themselves to the research of the mechanism, anti-microbial activity, development and application of antimicrobial peptides. The biological action, the mechanism and the research status of antimicrobial peptides is reported in this paper to provide reference for research and application of antimicrobial peptides.

**Key words:** antimicrobial peptide; mechanism of action; anti-microbial activity

挥发油、生物碱及其糖苷和氮化合物、微量元素、萜类及其糖苷、类固醇及其糖苷等<sup>[1]</sup>。党参多糖是党参的主要有效成分之一,在诸多方面发挥重要作用,包括免疫调节、抗疲劳、消除自由基等。来源广泛、价格低廉、资源丰富、毒副作用小是党参多糖的重要特点<sup>[2-3]</sup>。近年来,国内外针对党参多糖的免疫调节作用研究广泛,现将相关研究成果进行综述。

## 1 党参多糖对免疫器官的影响

机体免疫能力的高低与免疫器官的发育状况息息相关,免疫器官作为动物执行免疫功能的组织机构以及免疫应答的发源地,在免疫系统中占据着重要地位。党参多糖可以改善由环磷酰胺所致免疫功能低下大鼠的胸腺指数、脾脏指数,从而增强了其免疫功能<sup>[4]</sup>。石轶男等<sup>[5]</sup>将党参多糖可溶性粉通过饮水给药肉仔鸡,在每升饮水中加 0.2 g 时,可显著增加肉仔鸡胸腺、脾脏和法氏囊指数。有研究表明,党参多糖能够增强仔猪的肠道黏膜免疫功能,且代乳料中添加 20 g/L 党参多糖的作用效果优于添加 10 g/L 党参多糖的效果,说明党参多糖对黏膜免疫器官有一定的作用,作用效果与多糖的用量相关<sup>[6]</sup>。

## 2 党参多糖对免疫细胞的影响

### 2.1 党参多糖对巨噬细胞的影响

巨噬细胞是组成机体免疫系统的第一道防线,在非特异性免疫中发挥着重要作用,它可以杀伤肿瘤细胞以及细胞内寄生的病原体,还可以直接清除各类外来物质。在免疫应答及抗癌过程中发挥重要作用的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )均可由活化的巨噬细胞而释放。Shi Y N 等研究表明,党参多糖不但可以通过刺激 RAW 264.7 细胞增殖,而且还有可能通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路使 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌量增多,从而发挥免疫调节功能<sup>[7]</sup>。NO 作为调节细胞多种功能的第二信使分子,参与多种病理及生理过程,其释放量的高低可以影响巨噬细胞的免疫反应。巨噬细胞被激活后,迅速表达各种细胞因子,介导宿主细胞的免疫反应,进而增强机体免疫能力<sup>[8]</sup>。有研究表明,采用超滤技术分离具有免疫活性的党参多糖组分,高压灭菌后,对巨噬细胞的增殖指数、吞噬指数、NO 释放量以及细胞因子的分泌量与党参多糖组相比较均有不同程度的下降,但依然能够有效保留其生物活性<sup>[9]</sup>。

### 2.2 党参多糖对 B、T 淋巴细胞的影响

B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞是两种重要的特异性免疫细胞,它们在体外增殖的程度可反映淋巴细

胞的免疫功能状态。研究表明,雏鸡在注射党参多糖后 14、21、28 日龄时,多糖注射组的 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的数量均显著高于对照组,说明党参多糖可以提高雏鸡外周血的 B、T 淋巴细胞增殖率。CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 是淋巴细胞 2 个重要的表面标志,对调节机体免疫功能起着关键作用。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量比值可用于评价机体的免疫状态。在正常值范围内,当比值高时,表明机体处于比较高的免疫状态。通过给雏鸡注射党参多糖,对鸡外周血中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞的数量,采用流式细胞术进行精确计量,结果表明多糖组雏鸡的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 细胞数量比值以及 CD4<sup>+</sup>T 细胞的数量显著高于对照组<sup>[10]</sup>。Zheng Y S 等<sup>[11]</sup>研究表明,党参多糖可以通过对小鼠 Treg 上的 TLR4 信号传导至少部分地抑制过量的 Treg,并且通过 CLP 诱导的败血症中的 CD4<sup>+</sup>T 细胞的激活引发 Th1 向 Th2 的转变,可对调节性 T 细胞的免疫功能产生一定的影响。B 淋巴细胞是免疫系统中产生抗体的细胞,其产生的免疫球蛋白能特异性地与抗原结合,导致抗原被清除,保证机体免于疾病的危害。张雅君等<sup>[12]</sup>在研究党参粗多糖对小鼠 B 淋巴细胞增殖的影响时,得出其可以刺激小鼠脾脏淋巴细胞增殖,同时呈现一定的量效关系,当粗多糖质量浓度为 400  $\mu$ g/mL 时,效果最佳,进而改善机体非特异性细胞的免疫功能,从而增强免疫细胞活性。党参多糖通过激活巨噬细胞和 T、B 淋巴细胞,促使这些免疫细胞处于活化状态,相互协调,共同在免疫系统中发挥作用。

## 3 党参多糖对免疫分子的影响

### 3.1 党参多糖对细胞因子的影响

具有抗菌以及抗病毒作用的细胞因子是由免疫细胞经抗原刺激合成、分泌的小分子蛋白质。细胞因子主要由干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素(IL)等组成,研究表明,党参多糖能显著增强这些细胞因子的活性。能够刺激免疫细胞分泌多种细胞因子,这是其发挥免疫调节的一种重要方式。尹莉莉<sup>[13]</sup>给仔猪饲喂党参多糖后,发现仔猪血清 IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4 和 IL-6 水平升高,2% 党参多糖组尤为明显。陈嘉屿等<sup>[14]</sup>将小鼠接种 S180 瘤细胞建立荷瘤模型,发现纹党参多糖和白条党参多糖均对小鼠移植性肿瘤具有显著的抑制效应,两者在对 NK 细胞活度和淋巴细胞增殖刺激指数及荷瘤小鼠 IL-4 和 IL-2 水平的影响方面作用有所不同,前者作用效果明显优于后者。同时党参多糖可能通过提高荷瘤小鼠

外周血 IL-2 水平,降低 IL-4 水平逆转 Th1/Th2 漂移,促进免疫细胞的活化和增殖,激活免疫细胞对瘤细胞的特异性和非特异性杀伤作用来增强环磷酰胺的抗小鼠 S180 肿瘤作用。党参多糖可能通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路使 TNF- $\alpha$  的分泌量增多<sup>[15]</sup>。

### 3.2 党参多糖对抗体的影响

动物机体的抗体水平是反应体液免疫的标志。杨光等<sup>[16]</sup>发现党参多糖对正常小鼠抗体生成有增强作用,主要体现在灌服给药小鼠后,以卵清蛋白和羊红细胞 SRBC 为抗原注射小鼠,检测相应抗体生成水平。结果表明,党参多糖组卵清抗体生成水和 SRBC 抗体生成水平均显著高于对照组。党参多糖与新城疫 IV 系苗和新城疫油乳剂灭活苗配合使用,可使鸡血清 ND 抗体效价显著高于对照组,显示了明显的免疫增强作用,提高了疫苗的免疫效力,使抗体产生早、上升速度快、高峰持续时间长<sup>[17]</sup>。李凯<sup>[18]</sup>在筛选对兔病毒性出血症疫苗有免疫增强作用的中药提取物时发现党参多糖 1 mL 注射给药家兔后,静脉采血测定兔病毒性出血症抗体水平,与对照组相比明显提高,说明党参多糖对病毒性出血症疫苗的免疫效果具有增强作用,可作为病毒性出血症疫苗免疫增强剂开发。

### 3.3 党参多糖对补体分子的作用

补体系统是动物免疫系统的重要组成部分。庄茂辛等<sup>[19]</sup>在探究党参多糖对提高补体活力,促进低补体、吞噬功能低下的状况下免疫功能的恢复影响时发现,党参多糖对以蛇毒因子造模的低补体动物模型中,对豚鼠具有促进补体恢复的功能,促进中性白细胞吞噬率提高和恢复,而对正常豚鼠无影响。潞党参多糖具有一定抗补体活性,对补体系统重要成分 C3 表达具有一定的影响,在治疗补体过度激活所导致的自身免疫性疾病方面具有应用前景<sup>[20]</sup>。

## 4 分子修饰对党参多糖免疫功能的影响

研究发现多糖的活性直接或间接地受到其结构的制约,可根据需要选择合适的分子修饰方法对多糖进行结构改造,提高中药多糖的生物活性或产生许多新的药用价值。目前,硒与多糖的组合形式主要有天然硒多糖、合成硒多糖和纳米硒多糖 3 种。以往的研究表明,这 3 种组合通常比硒或多糖具有更好的生物活性,包括免疫调节<sup>[21-24]</sup>。秦韬等<sup>[25]</sup>采用硝酸-亚硝酸钠法对党参多糖进行硒化修饰,并对修饰前后党参多糖的免疫作用做对比,发现修饰后的产物可以逆转环磷酸胺诱导的免疫器官萎缩,增强免疫抑制小鼠的淋巴细胞和巨噬细胞的功能及促进细胞因子的生成,且效果优于未修饰的党参多糖。

刘宽辉等<sup>[26]</sup>研究表明,硒化的党参多糖与大蒜多糖按 1:9 质量比组成复方后对鸡有较强的免疫增强作用。硫酸多糖由于具有抗氧化、抗癌、免疫调节、抗凝血等多种生物活性,越来越受到人们的重视<sup>[27]</sup>。赵晓娜<sup>[28]</sup>体外研究表明,硫酸化党参多糖对鸡外周血以及脾脏淋巴细胞具有比未修饰的党参多糖更强的免疫增强作用,证明硫酸化修饰可以提高多糖的增强免疫活性。同时,修饰多糖在合适的剂量和某些时间点能显著提高血清 HI 抗体效价、促进 T 淋巴细胞增殖。用氨基磺酸法对党参多糖进行硫酸化修饰后能够减轻 CTX 所致小鼠免疫功能抑制<sup>[29]</sup>。

## 5 小结

党参多糖主要对动物免疫器官、免疫细胞以及免疫分子具有一定的调节作用,通过分子修饰党参多糖等综合作用可提高机体的免疫能力,为党参多糖免疫调节剂的研发提供一定的理论依据,党参多糖制剂有望作为免疫佐剂和药物而被广泛关注。

### 参考文献:

- [1] Gao S M, Liu J S, Wang M, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Codonopsis*: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 219: 50-70.
- [2] 张建军, 胡春玲. 中药党参研究的现代进展[J]. *甘肃高师学报*, 2017, 22(3): 39-43.
- [3] Liu Y, Sun Y Y, Huang G L, et al. Preparation and antioxidant activities of important traditional plant polysaccharides [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 111: 780-786.
- [4] 许朋, 余兰, 冯昆. 党参多糖的提取及体内外免疫作用的研究[J]. *哈尔滨医药*, 2018, 38(4): 301-303.
- [5] 石轶男, 杨绒娟, 宸妍妍, 等. 党参多糖可溶性粉对肉仔鸡血清 ND 抗体水平、IgG 及肠道 SIgA 含量的影响[J]. *中国兽药杂志*, 2016, 50(9): 47-52.
- [6] Lin D, Sun S, Du L, et al. Natural and experimental infection of dogs with pandemic H1N1/2009 influenza virus [J]. *J Gen Virol*, 2012, 93(Pt 1): 119-123.
- [7] 石轶男, 孙娜, 孙耀贵, 等. 党参多糖对巨噬细胞的诱导活化作用[J]. *畜牧兽医学报*, 2017, 48(4): 777-784.
- [8] Sun Y X. Immunological adjuvant effect of a water-soluble polysaccharide, CPP, from the roots of *Codonopsis pilosula* on the immune responses to ovalbumin in mice [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(6): 890-896.
- [9] 余雪婷, 曹庸, 刘耀慧, 等. 高压灭菌前后党参口服液多糖的免疫活性研究[J]. *食品工业科技*, 2017, 38(12): 323-327.
- [10] 牛艳波. 七种多糖对传染性法氏囊疫苗免疫调节作用的研究 [D]. 山西太谷: 山西农业大学, 2013.
- [11] Zheng Y S, Wu Z S, Ni H B, et al. *Codonopsis pilosula* polysaccharide attenuates cecal ligation and puncture sepsis via circuiting regulatory T cells in mice [J]. *Shock*, 2014, 41(3): 250.

- [12] 张雅君,梁忠岩,张丽霞. 党参粗多糖的组成及其免疫活性研究[J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版, 2012, 40(7): 199-202, 208.
- [13] 尹莉莉. 党参多糖对仔猪免疫机能的影响[D]. 安徽合肥:安徽农业大学, 2016.
- [14] 陈嘉屿,胡林海,吴红梅,等. 党参多糖对荷瘤小鼠免疫应答及抑瘤作用研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(17): 1357-1362.
- [15] 吴红梅,苟于强,胡林海,等. 纹党参多糖联合环磷酰胺对 S(180)荷瘤小鼠抗肿瘤增效机制的研究[J]. 西部中医药, 2016, 29(4): 17-21.
- [16] 杨光,李发胜,刘辉,等. 党参多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2005(4): 39.
- [17] 周建强,潘琦,王涛,等. 党参多糖对免疫雏鸡抗体效价和淋巴细胞增殖的影响[J]. 江苏农业科学, 2010(3): 263-264.
- [18] 李恺,盛瑜,於廉沁,等. 中药提取物对兔出血热疫苗免疫效果的影响[J]. 中国养兔, 2017(6): 7-9.
- [19] 庄茂辛,吴耀生,李曼玲,等. 黄芪、党参、人参多糖对豚鼠免疫功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 1992, 27(11): 653-655.
- [20] 李平,胡建燃,史宝忠. 潞党参多糖的抗补体活性分析[J]. 生命科学, 2018, 22(2): 136-142.
- [21] Ling C, Huang G. The antiviral activity of polysaccharides and their derivatives[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 115: 77.
- [22] Li J, Shen B, Nie S, Duan Z, Chen K. A combination of selenium and polysaccharides: Promising therapeutic potential[J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 206: 163-173.
- [23] Cheng L Z, Wang Y F, He X X, et al. Preparation, structural characterization and bioactivities of Se-containing polysaccharide: A review[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 120: 82-92.
- [24] Fiorito S, Epifano F, Prezioso F, et al. Selenylated plant polysaccharides: A survey of their chemical and pharmacological properties[J]. Phytochemistry, 2018, 153: 1-10.
- [25] 秦韬. 硒化党参多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[C]//中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学会. 中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学会第十一届会员代表大会暨第十三次学术讨论会与中国毒理学会兽医毒理专业委员会第五次学术研讨会论文集. 中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学会, 2015: 2.
- [26] 刘宽辉,田卫军,高珍珍,等. 硒化党参多糖和大蒜多糖协同增强鸡外周血淋巴细胞和新城疫疫苗的免疫功效[J]. 畜牧兽医学报, 2017, 48(7): 1349-1356.
- [27] Wang Z J, Xie J L, Shen M Y, et al. Sulfated modification of polysaccharides: Synthesis, characterization and bioactivities[J]. Trends Food Sci Tech, 2018, 74: 147-157.
- [28] 赵晓娜. 银耳多糖和党参多糖及其硫酸化产物的抗病毒和增强免疫活性的研究[D]. 江苏南京:南京农业大学, 2011.
- [29] 王毅. 党参多糖硫酸酯的制备及生物学活性初步研究[D]. 贵州遵义:遵义医学院, 2013.

## Advance on Immunoregulation Effect of *Codonopsis pilosula* Polysaccharides

GAO Yan-xue, SHI Kun, LI Jian-ming, SUN Zhi-bo, LUAN Mei-hui, XU Ning,  
GONG Qing-long, LIU Yi, LENG Xue, DU Rui

(College of Traditional Chinese Medicine, Jilin Agricultural University, Changchun, Jilin, 130118, China)

**Abstract:** *Codonopsis pilosula* is a traditional Chinese medicine. Its main components are polysaccharides, lactones, triterpenoids, alkaloids, sterols and codonopsis glycosides. Related pharmacological studies have shown that *Codonopsis* has immunomodulatory, tonifying spleen, anti-cancer, tonifying middle-Jiao and Qi, tonifying lungs and other effects. The polysaccharides contained in *Codonopsis pilosula* are the same as those in other medicinal plants. All of them have the effect of reducing blood sugar and immune regulation. In this paper, the relevant research results in the functions of immunoregulation of *Codonopsis* polysaccharides on immune organs, immune cells, immune molecules and molecular modifications were reviewed in order to provide a reference for the application of *Codonopsis pilosula* polysaccharides in animal immune regulations.

**Key words:** *Codonopsis pilosula* polysaccharides; immune organ; immune cell; immune molecule; molecular modification; immunomodulation