高洪静, 许梦然, 赵冉, 等. 基于代谢组学研究人参酸性多糖对衰老小鼠氧化损伤的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(14): 410−419. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050138
GAO Hongjing, XU Mengran, ZHAO Ran, et al. Intervention of Ginseng Acidic Polysaccharides on Aging Mice Based on Metabolomics Method[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(14): 410−419. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050138

· 营养与保健 ·

基于代谢组学研究人参酸性多糖对衰老小鼠氧化损伤的保护作用

高洪静[1], 许梦然[2], 赵　冉[1], 李　波[1], 焦丽丽[3,*], 朱键勋[1,*]
（1.长春中医药大学药学院, 吉林长春 130117;
2.吉林医药学院药学院, 吉林吉林 132013;
3.长春中医药大学, 吉林省人参科学研究院, 吉林长春 130117）

摘　要: 目的：研究人参酸性多糖（GPA）对 D-Gal 诱导的衰老小鼠的血清差异代谢物的调节作用及潜在机制。方法：采用大剂量 D-Gal 腹腔注射构建衰老小鼠模型，同时给予人参酸性多糖进行干预；采用 Morris 水迷宫实验（Morris Water Maze，MWM）测试小鼠的空间认知和记忆能力；试剂盒法检测小鼠血清抗氧化酶活性及脂质过氧化物水平；采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱仪（Ultra Performance Liquid Chromatography-Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry，UPLC-QTOF/MS）对小鼠血清进行非靶向代谢组学分析。结果：与模型组相比，GPA 可以不同程度地缩短衰老小鼠的逃避潜伏期，显著增加小鼠在目标象限的停留时间；同时 GPA（50 mg/kg）能够提高衰老小鼠血清的超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase，SOD）（P<0.01）、谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione Peroxidase，GSH-Px）（P<0.01）及过氧化氢酶（ Catalase，CAT）（P<0.01）酶活力，降低丙二醛（Malondialdehyde，MDA）水平（P<0.01）；代谢组学研究结果显示，与模型组比较，GPA 组小鼠血清中有 18 类差异代谢物上调，6 类差异代谢物下调，主要涉及磷酸肌醇代谢（inositol phosphate metabolism），类固醇激素生物合成（steroid hormone biosynthesis），谷胱甘肽代谢（glutathione metabolism），初级胆汁酸生物合成（primary bile acid biosynthesis）等代谢途径。结论：GPA 对衰老大鼠的氧化损伤有一定缓解作用，可能与增强其内源性抗氧化系统、下调氧化型谷胱甘肽、18-羟基皮质酮、肌醇-1,3,4,5-四磷酸、D-肌醇 1,4,5,6-四磷酸等关键代谢物水平，调节磷酸肌醇代谢、谷胱甘肽代谢、初级胆汁酸生物合成等代谢途径有关。

关键词: 人参酸性多糖, 衰老, 氧化损伤, 代谢组学
中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)14−0410−10
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050138
本文网刊:

Intervention of Ginseng Acidic Polysaccharides on Aging Mice Based on Metabolomics Method

GAO Hongjing[1], XU Mengran[2], ZHAO Ran[1], LI Bo[1], JIAO Lili[3,*], ZHU Jianxun[1,*]
（1.College of Pharmacy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;
2.College of Pharmacy, Jilin Medical University, Jilin 132013, China;
3.Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China）

Abstract: Objective: To investigate the regulatory effects of GPA on serum differential metabolites and elucidate the underlying mechanisms in D-Gal-induced aging mice. Method: The aging model was established through injection with D-Gal, and the administration group given GPA treatment simultaneously. The spatial cognition and memory ability was deter-

收稿日期: 2025−05−16
基金项目: 吉林省科学技术厅项目（YDZJ202501ZYTS513）; 吉林省大学生创新创业项目（202310199012）。
作者简介: 高洪静（2003−）, 男, 本科, 研究方向: 天然产物活性成分, E-mail: 2750702525@qq.com。
*** 通信作者:** 焦丽丽（1982−）, 女, 博士, 研究员, 研究方向: 天然产物活性成分, E-mail: lilijiao1982@163.com。
朱键勋（1987−）, 男, 硕士, 实验师, 研究方向: 天然产物活性成分, E-mail: 347450519@qq.com。

mined by Morris water maze test (MWM). Then detect mice serum antioxidant enzyme activity and lipid peroxide levels with the kit method. And Non-targeted metabolomics analysis of mice serum using UPLC-QTOF/MS. Results: Compared with the model group, GPA could shorten the escape latency of aging mice with various degrees, and the mice of GPA group spent significantly more time in the target quadrant. GPA (50 mg/kg) could increase mice serum activities of SOD (P<0.01), GSH-Px (P<0.01), and CAT (P<0.01) and reduce the level of MDA (P<0.01) in the serum of aging mice. In the serum of mice in the GPA group, 18 classes of differential metabolites were upregulated, and 6 classes were downregulated. KEGG pathway enrichment analysis indicated that the differential metabolites were mainly enriched in inositol phosphate metabolism, steroid hormone biosynthesis, glutathione metabolism and primary bile acid biosynthesis metabolism pathways, etc. Conclusion: Oxidized glutathione, 18-hydroxycorticosterone, inositol-1,3,4,5-tetraphosphate, and D-inositol-1,4,5,6-tetraphosphate which may be important metabolites related to improve oxidative damage. This confirms that GPA could alleviate oxidative damage in aging mice, which may be related to enhancing the endogenous antioxidant system and the regulation of inositol phosphate metabolism, steroid hormone biosynthesis, glutathione metabolism and primary bile acid biosynthesis metabolism pathways, etc.

Key words: Ginseng acidic polysaccharides; aging; oxidative damage; metabolomics

衰老主要是指机体各组织、器官功能随年龄增长而发生退行性变化的过程，同时衰老会导致多种疾病发生，严重影响着老年人的生活质量[1−2]。氧自由基学说在衰老研究中占据着重要的地位，过量活性氧（ROS）自由基的产生对衰老表型维持至关重要[3]。正常情况下细胞内的氧化还原水平处于相对稳定的状态，而在异常情况下自由基代谢出现失衡，进而导致机体的衰老和死亡。内源性抗氧化剂清除自由基能力有限，而脂溶性促发剂诱导的自由基大都作用在细胞膜上，因此水溶性抗氧化剂的功效受到限制[4]。因此引入外源性抗氧化剂抵抗自由基引起的氧化损伤，维持细胞内稳态十分必要。中药多糖是一种天然的抗氧化剂，具有良好的抗氧化作用以及较小的毒副作用，目前已经成为研究热点。

人参具有悠久的历史，具有大补元气，复脉固脱等多种生物活性，是“益气生血”的中药方剂，常用于治疗不孕不育[5−6]。多糖是人参的主要活性成分，其生物活性主要集中在免疫调节、抗氧化、抗衰老、抗炎等方面[7−10]。人参酸性多糖是人参中一类具有显著生物活性的多糖组分，富含半乳糖醛酸，是其具有高活性的基础；人参酸性多糖作为食品添加剂更广泛的应用于食品、纺织、医药等行业；人参在免疫调节和抗肿瘤方面的作用主要归功于酸性多糖[11−13]。Zhang 等[14] 发现人参酸性多糖（WPS-1,2,3）具有显著的 DPPH 和 $ABTS^+$自由基清除能力，并能显著增强 RAW264.7 细胞因子（IL-6 和 TNF-α）的分泌，表现出较强的抗氧化和免疫调节活性。Yu 等[15] 从人参中提取、分离并鉴定了一种新型酸性多糖（APS-1），其主要由甘露糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖组成，活性研究证实，APS-1 能以剂量依赖方式显著提高小鼠的抗疲劳能力，该作用可能通过激活 AMPK 信号通路，促进葡萄糖摄取和改善线粒体功能实现。Feng 等[16] 从人参中分离纯化获得一种分子量为 62722 Da 的酸性多糖（GSPA-0.3），该酸性多糖具有较强的疫苗佐剂活性，其机制可能是通过介导 TLR4-MyD88-NF-κB 信号通路调控 Th1/Th2 免疫应答。但人参酸性多糖对 D-Gal 诱导的衰老小鼠的调节作用机制尚不明确。代谢组学是一种对内源性小分子代谢物（相对分子质量小于 1000 Da）进行系统分析的方法，已广泛应用于疾病的发病机制和中药对疾病的干预作用及可能机制的研究中[17]。非靶向代谢组学依据代谢组学特征，鉴定代谢产物之间关联性，具有高灵敏度和可重复性。非靶向代谢组学可区分化合物代谢种类、药材相似性、聚类情况及差异，对生物标志物的代谢产物识别有重要意义[18]。基于此，本研究通过 D-Gal诱导建立衰老小鼠模型，结合行为学实验和抗氧化指标检测，评价人参酸性多糖对氧化应激损伤的改善作用，并运用非靶向代谢组学方法探讨人参酸性多糖发挥药效的潜在作用机制。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

SPF 级 C57BL/6J 小鼠　6 周龄，体质量 20±2 g，吉林大学实验动物中心，许可证号为 SCXK2020-0001。饲养环境为 12 h 光/暗循环，温度为 22~25 ℃，湿度为 40%~70%，实验动物自由饮水、摄食。动物实验经长春中医药大学实验动物伦理委员会批准，所有操作均符合《实验动物管理条例》要求；人参为五年生人参（*Panax ginseng* C.A.Mey.）　于 2019 年 10 月购于吉林省通化市集安市，鉴定人为长春中医药大学蔡广知教授；雌二醇（Estradiol 2, E2）、促卵泡素（Follicle stimulating hormone, FSH）、促血清黄体生成素（Luteinizing hormone, LH）ELISA 试剂盒　黄石研科生物科技有限公司；超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione Peroxidase, GSH-Px）、过氧化氢酶（Catalase, CAT）、丙二醛（Malondialdehyde, MDA）试剂盒　南京建成生物工程研究所。

UHPLC-ESI-Q-Exactive Orbitrap/MS 高分辨四级杆静电场轨道阱质谱联用仪　美国 Fisher 公司；Infinite M200 PRO 酶标仪　瑞士 Tecan 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 人参酸性多糖的制备 人参药材经水提醇沉，Sevag 法去除蛋白得人参粗多糖，利用 DEAE-纤维素（DEAE-cellulose）制备获得酸性多糖（收率为 5.75%），继续利用 Sepharose CL-6B 对酸性多糖进行纯化，经透析袋（3500 kDa）透析，得人参酸性多糖（GPA，收率为 7.4%），经检测 GPA 的分子量为 6.34×10^4 Da，糖含量为 89.82%，糖醛酸含量为 17.89%。

1.2.2 动物试验设计 小鼠随机分为 5 组：空白组、模型组、阳性组（维生素 C）、低剂量组（GPA，50 mg/kg）、高剂量组（GPA，100 mg/kg）。除空白组外，其他各组腹腔注射 0.2 mL D-Gal 溶液（1.35 g/kg），多糖组灌胃 0.2 mL 不同浓度多糖溶液。空白组和模型组灌胃 0.2 mL 生理盐水，每日给药一次，连续 6 周。行为学实验结束后，小鼠脱椎法处死，收集血液，离心（4000 r/min，10 min），收集上层，获得血清，于−80 ℃ 冰箱保存备用。

1.2.3 Morris 水迷宫测试 为了评估空间学习和记忆能力，采用了 Morris 水迷宫（MWM）测试。在定位航行实验中，所有小鼠每天接受 4 次训练，持续 5 d，随机在不同象限中训练 60 s，每次训练间隔 15 min，并记录到达逃生平台所需的时间。如果小鼠在规定时间内未能找到逃生平台，则引导其在平台停留 15 s，并记录逃避潜伏期为 60 s。在最后一次定位航行试验后，移除逃生平台，并在空间探测试验中通过摄像机记录小鼠在 60 s 内停留在目标象限的时间以及穿越平台位置的次数[19]。

1.2.4 小鼠血清中抗氧化酶与丙二醛含量测定 按照南京建成生物工程研究所试剂盒说明书测定小鼠血清中的超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）活性以及丙二醛（MDA）含量。

1.2.5 小鼠血清代谢组学分析 依据 Li 等[20] 的方法对小鼠血清的非靶向代谢组学进行分析。样品处理：100 μL 小鼠血清中加入色谱甲醇（300 μL），涡旋混匀后离心（12000 r/min）15 min，上清液氮气吹干后超纯水溶解（1 mL），再次涡旋后离心，0.22 μm 滤膜过滤，备用。

色谱条件：Thermo Golden C_{18} 柱（50×2.1 mm×1.9 μm）。柱温为 35 ℃，样品负载板温度为 4 ℃，流速为 0.3 mL/min，进样体积为 2.0 μL。流动相（A：0.1% 甲酸-水，B：0.1% 甲酸-乙腈）。梯度洗脱条件：0~1 min，3% 流动相 B；1~16 min，3%~68% 流动相 B；16~18 min，68% 流动相 B；18~25 min，68%~90% 流动相 B；25~26 min，90%~100% 流动相 B；26~32 min，100% 流动相 B。

质谱条件：使用电喷雾离子源（ESI），质谱参数为 6.125 Mpa，辅助气体流量为 2.625 Mpa，吹扫空气流量为 0.175 Mpa，喷雾电压为 3.5 kV，毛细管温度为 320 ℃，辅助气体和热源温度为 350 ℃，扫描模式为全 MS/dd-MS2（TopN=5）正离子和负离子扫描模式。在 MS/MS 模式下，梯度碰撞能量分别为 10%、20% 和 40%；使用 Xcalibur 软件记录和分析数据。血清样品采用 UHPLC-ESI-Q-Exactive Orbitrap/MS 随机分析，并使用质控样本（QC）样品确保整个检测过程的稳定性。

1.3 数据处理

实验结果以均值±标准差表示，采用 SPSS 19.0 统计软件进行 One-way ANOVA 分析和 Dunnett's 检验。P<0.05 具有统计学意义，使用 Origin 2021 进行折线图和相关性图绘制。

2 结果与分析

2.1 GPA 对衰老小鼠空间学习记忆功能的影响

Morris 水迷宫实验是一种广泛应用于小鼠记忆功能评价的经典行为学方法。本实验用于评估衰老小鼠的空间学习和记忆能力。图 1、图 2 为各组小鼠的定位航行实验中的逃避潜伏期（s）、目标象限停留时间、穿越平台次数及游泳轨迹图。定位航行实验中，训练第 5 d 后，与空白组小鼠相比，模型组小鼠寻找定位隐藏平台的时间明显延长，但无显著性差异；

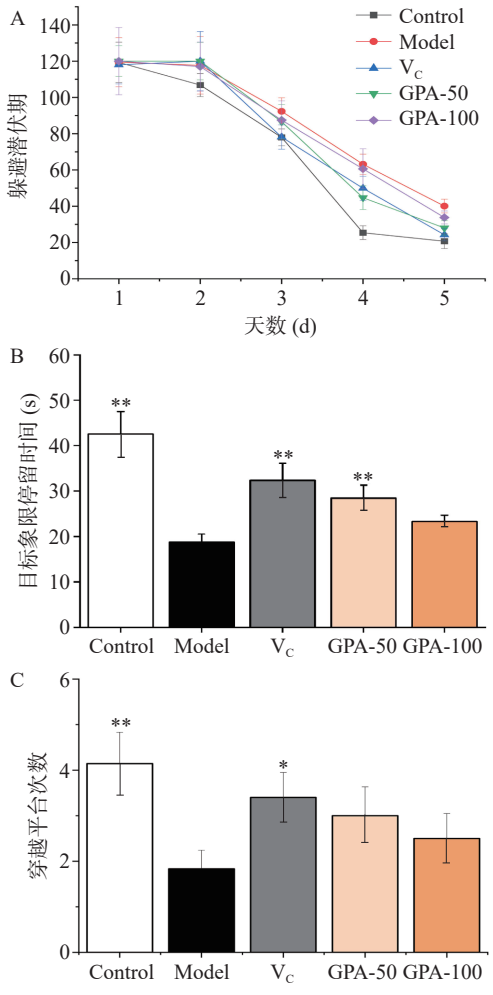


图 1 小鼠水迷宫实验

Fig.1 Morris water maze experiment of mice

注：A：逃避潜伏期；B：目标象限停留时间；C：穿越平台次数；*表示与模型组相比有显著性差异，**P<0.01，*P<0.05，图 3 同。

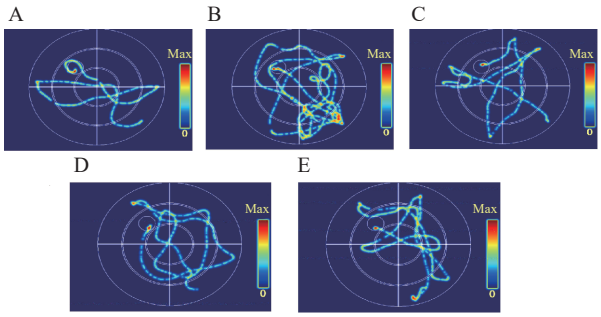


图 2　小鼠游泳轨迹图

Fig.2　Swimming trajectory chart of mice

注：A. 空白组；B. 模型组；C. V_C 组；D. GPA 50mg/kg；E. GPA 100 mg/kg。

与模型组相比，GPA 可以不同程度地缩短衰老小鼠的逃避潜伏期，但无显著性差异（图 1A）。如图 1B、图 1C 和图 2，在空间探索实验中，模型组小鼠在目标象限的停留时间以及穿过目标象限的频率显著低于空白组（P<0.01）；与模型组小鼠相比，GPA（50 mg/kg）能够显著增加小鼠在目标象限的停留时间（P<0.01）。研究表明，D-Gal 能够诱导衰老小鼠模型产生大量自由基，进而引发脑组织过氧化应激损伤反应[21]，最终导致衰老小鼠出现显著的认知功能障碍。本实验结果表明过量 D-gal 对小鼠大脑造成了氧化应激损伤，导致认知功能衰退，提示 GPA(50 mg/kg) 治疗可有效改善 D-Gal诱导的衰老大鼠的认知能力下降（P<0.05 或 P<0.01）。

2.2　GPA 对衰老小鼠血清 SOD、GSH-Px、CAT 及 MDA 的影响

活性氧可以损害酶促和非酶促抗氧化系统，它们的过度积累会导致氧化损伤，加速细胞的衰老过程。SOD、CAT 和 GSH-Px 是机体内关键的抗氧化酶，通过相互协同作用可有效清除 ROS，缓解氧化损伤。作为氧化应激的重要标志物，MDA 是 ROS 诱导脂质过氧化反应的终产物，常被用作评估氧化损伤程度的指标[22]。抗氧化酶活性降低引发的氧化应激可通过直接或间接地加速细胞衰老[23]。如图 3 所示，与空白组相比，模型组小鼠血清中 SOD、GSH-Px 及 CAT 酶活性显著下降（P<0.01 或 P<0.05），MDA 含量显著升高（P<0.01）；与模型组相比，GPA 干预显著降低了小鼠血清中 MDA 含量，并显著升高了 SOD、CAT 及 GSH-Px活性（P<0.05 或 P<0.01）。其中，50 mg/kg GPA 干预使小鼠 SOD、CAT 及 GSH-Px 活性分别较模型组增加 23.01%、76.63% 和 22.87%，同时使 MDA 含量降低 61.88%。以上结果表明，GPA 作用于 D-Gal 导致的氧化损伤模型小鼠后，其血清中的 SOD、CAT、GSH-Px 及 MDA 含量的发生变化，说明 GPA 通过改善抗氧化酶活性增强细胞稳定性，改善脂类过氧化程度。王晓慧[24] 研究表明人参酸性多糖联合益生菌植物乳杆菌 C88 能够提高衰老小鼠血清和肝脏中 SOD、CAT 及 GSH-

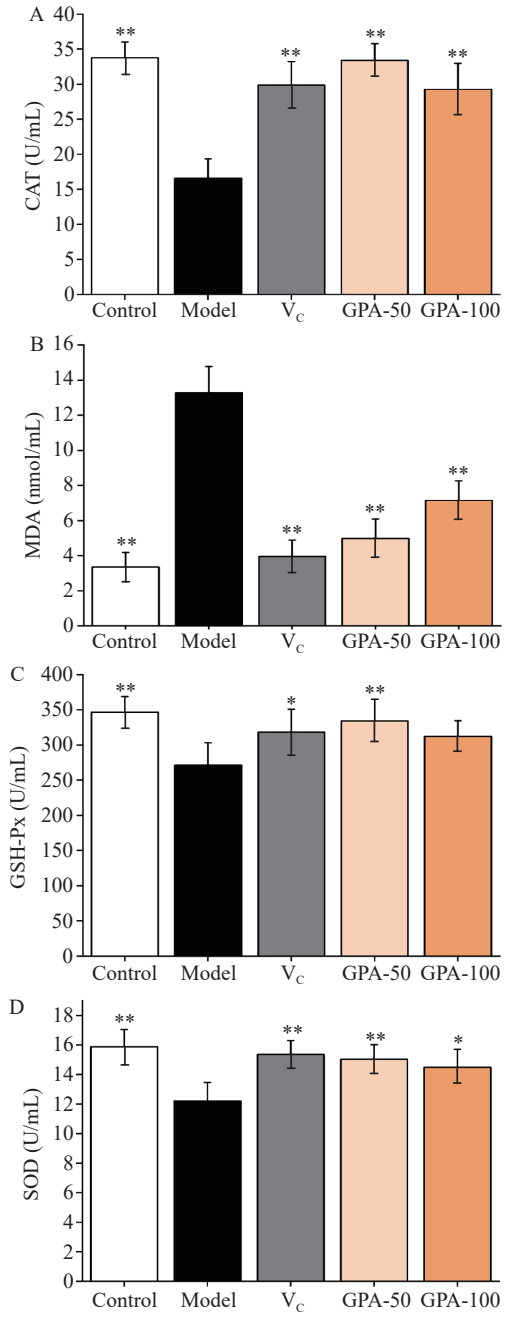


图 3　小鼠血清抗氧化指标

Fig.3　Serum antioxidant index of mice

注：A：CAT 活性；B：MDA 含量；C：GSH-Px 活性；D：SOD 活性。

Px 的活性及总抗氧化能力（T-AOC），同时抑制血清及肝脏中 MDA 的形成，本实验的研究结果与之相符。由此表明人参酸性多糖可作为潜在的抗氧化剂。

2.3　GPA 对衰老小鼠血清代谢组学的影响

2.3.1　代谢轮廓分析　主成分分析（PCA）评分图上的每个点对应一个独立样本，每个样本的位置由其代谢产物的类型和含量共同决定。代谢谱相似的样本呈现出明显的聚集趋势，反映了样本间代谢组成的相似性特征[25]。

在正离子和负离子模式下，空白组、模型组和 GPA 组的样本呈现明显的组间分离趋势，无交叉重叠，并且组内相对集中分布。与空白组相比，模型组

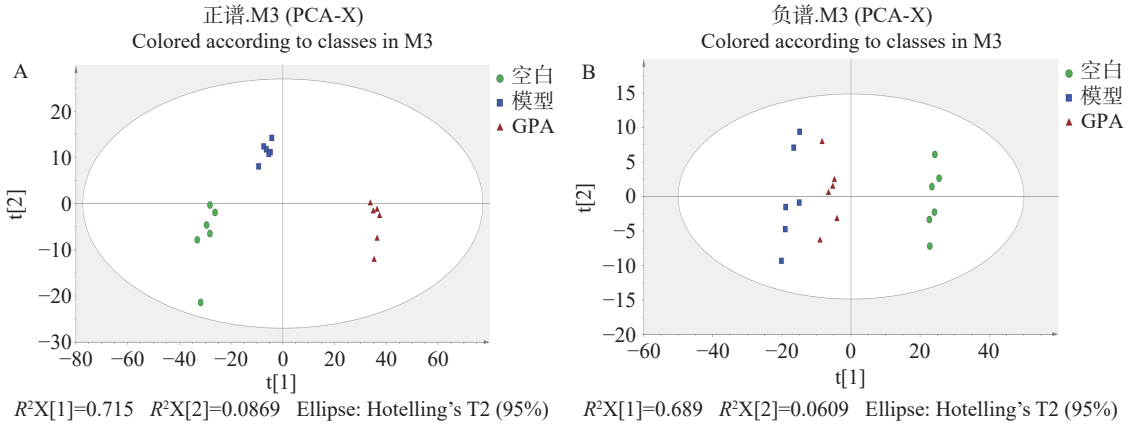


图 4 各组样品在正/负离子模式下的 PCA 图

Fig.4 PCA of each group of samples in positive/negative ion mode

注: A: 正离子模式; B: 负离子模式。

小鼠血清样本代谢轮廓发生了明显变化。同时 GPA 组样本位于空白组和模型组之间, 说明 GPA 对 D-Gal 诱导的氧化损伤衰老小鼠有一定的治疗作用, 使其向正常水平调节(图 4)。

应用正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)对两两组间差异表达代谢物进行分析(空白组与模型组, GPA 组与模型组), 通过建立 OPLS-DA 模型, 能够有效表征组间差异表达代谢物的相对丰度变化, 并成功识别出组间具有显著差异的代谢特征。在正、负离子模式下, 模型组与空白组比较, GPA 组与模型组比较均可以明显的区分。为了避免过度拟合, 对该模型进行 200 次的迭代置换检验, 截距均为负数, 表明模型没有过拟合, 具有良好的可靠性和预测能力, 结果见图 5、图 6。

火山图结果显示(图 7), 模型组与空白组相比, 共有 947 个血清差异代谢物(上调 587 个, 下调 360 个); GPA 组与模型组比较, 共有 943 个血清差异代谢物(上调 589 个, 下调 354 个)。

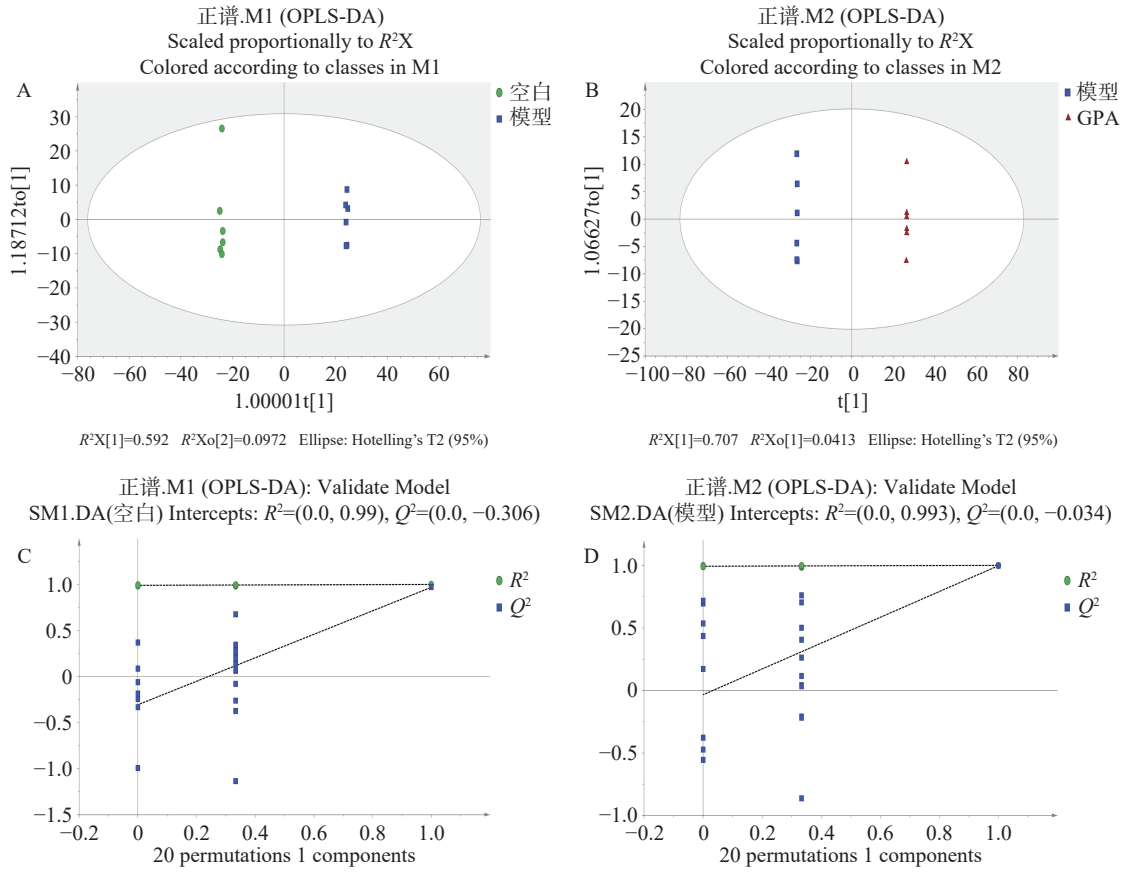


图 5 正离子模式下两组间样品 OPLS-DA 图

Fig.5 OPLS-DA of samples between two groups in positive ion mode

注: A: 空白组与模型组组间 OPLS-DA 分析; B: GPA 组与模型组组间 OPLS-DA 分析; C: 空白组与模型组的 OPLS-DA 置换检验; D: GPA 组与模型组的 OPLS-DA 置换检验。

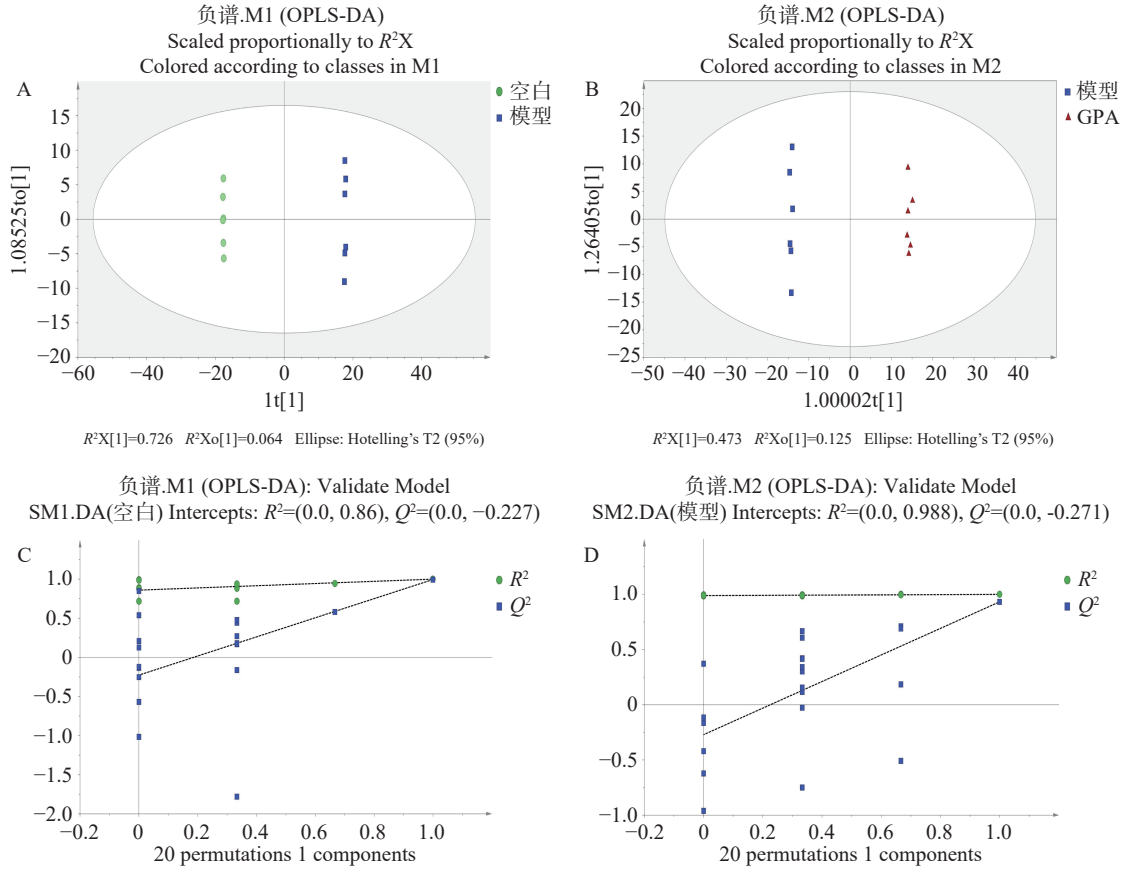


图 6　负离子模式下两组间样品 OPLS-DA 图

Fig.6　OPLS-DA of samples between two groups in negative ion mode

注：A：空白组与模型组组间 OPLS-DA 分析；B：GPA 组与模型组组间 OPLS-DA 分析；C：空白组与模型组的 OPLS-DA 置换检验；D：GPA 组与模型组的 OPLS-DA 置换检验。

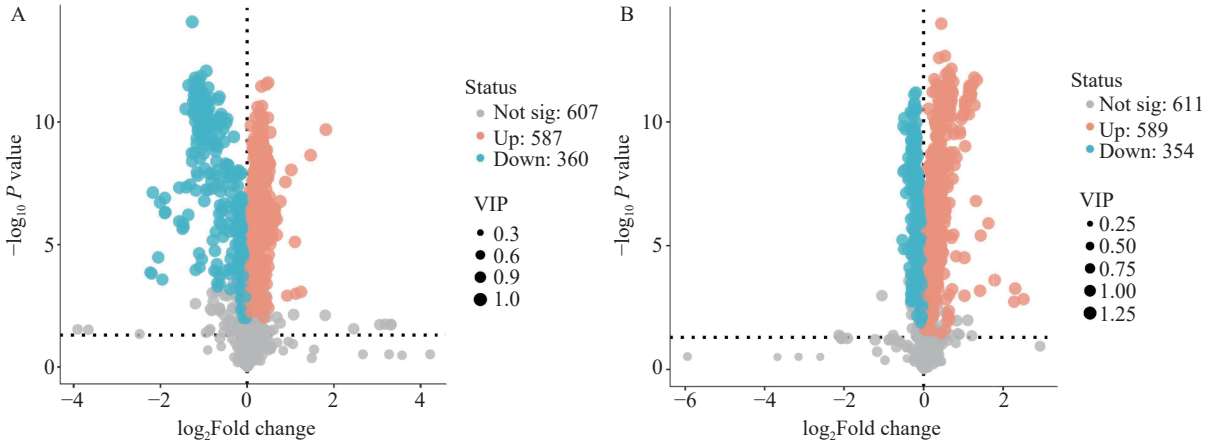


图 7　两组间样品火山图

Fig.7　Volcanic map of samples between two groups

注：A：空白组与模型组对比；B：GPA 组与模型组对比。

2.3.2　差异代谢物筛选　在 OPLS-DA 分析基础上，将 VIP 值>1 以及 P<0.05 独立 t 检验的化合物作为潜在生物标志物，然后观察表达上调（FC>1）和表达下调（FC<1）的差异代谢产物。利用代谢组学数据库 HMDB（https://hmdb.ca/spectra/ms/search）对这些化合物进行定性鉴定。在本文中，我们采用层次聚类分析对差异代谢物表达数据进行可视化分析。在正、负离子模式下，空白组和模型组之间存在差异的 24 类代谢物作为衰老小鼠模型的潜在生物标志物，其中 6 类差异代谢物上调，18 类差异代谢物下调。与模型组相比，GPA 干预后，氧化型谷胱甘肽、18-羟基皮质酮、肌醇-1,3,4,5-四磷酸、D-肌醇 1,4,5,6-四磷酸等关键代谢物水平含量显著下调。此外，分析结果显示，GPA 干预组与空白组被归入同一主要簇群，表明 GPA 干预显著改善了衰老小鼠的血清代谢谱，使其整体代谢特征趋近正常年轻小鼠（空白组）的水

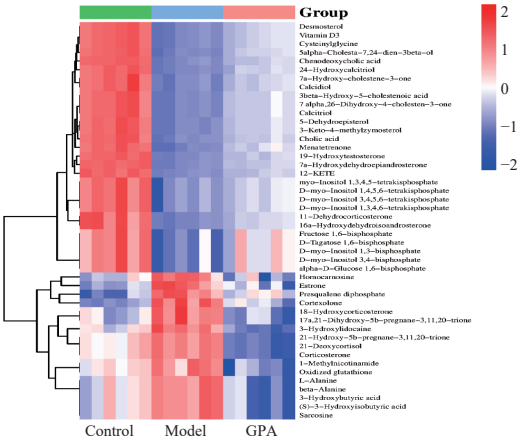


图 8　差异代谢物的聚类分析

Fig.8　Cluster analysis of differential metabolites

平。这一结果表明，GPA 干预有效地逆转了由 D-Gal 诱导的衰老小鼠模型中出现的广泛代谢紊乱。已有研究报道，人参多糖及其活性成分具有调节能量代谢、改善氧化应激状态、保护线粒体功能和调节脂质代谢谱等作用[26−28]。这些生物学效应可能是其促进衰老机体代谢稳态恢复、使代谢特征向正常状态靠拢的重要机制基础。因此，该聚类结果为 GPA 干预在系统代谢层面延缓衰老、恢复代谢健康的功效提供了有力支持(图 8)。

2.3.3　代谢通路分析　为探索人参酸性多糖治疗氧化损伤衰老小鼠后可能涉及的代谢通路，将上述筛选出的 24 类潜在生物标志物导入 MetaboAnalyst 5.0 在线分析平台进行代谢通路富集及拓扑分析，见图 9。分析结果显示，GPA 干预 D-Gal 诱导衰老小鼠主要通过以下 25 条关键代谢通路发挥治疗作用：磷酸肌醇代谢(inositol phosphate metabolism)、类固醇激素生物合成(steroid hormone biosynthesis)、谷胱甘肽代谢(glutathione metabolism)、初级胆汁酸生物合成(primary bile acid biosynthesis)、丁酸代谢(butanoate metabolism)、泛醌和其他萜类醌(ubiquinone and other terpeniod-quinone)、淀粉和蔗糖代谢(starch and sucrose metabolism)、糖酵解/糖异生(glycolysis/gluconeogenesis)、缬氨酸-亮氨酸和异亮氨酸的降解(valine, leucine and isoleucine degradation)、类固醇生物合成(steroid biosynthesis)、花生四烯酸代谢(arachidonic acid metabolism)等。

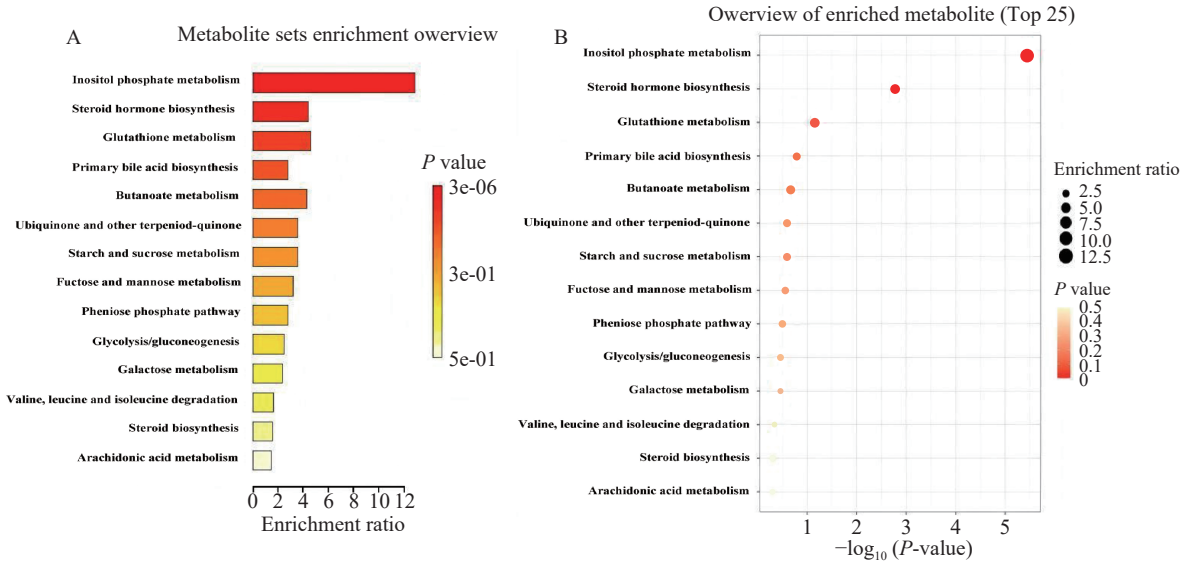


图 9　差异代谢物的代谢通路分析

Fig.9　Metabolic pathway analysis of differential metabolites

3　讨论与结论

D-Gal 是目前构建衰老小鼠模型的常用诱导剂，研究表明，过度的 D-Gal 积累会导致半乳糖毒性，致使小鼠出现记忆力下降等表现[29−30]。行为学实验中，衰老小鼠给予人参酸性多糖后，小鼠的记忆能力明显提升，对衰老程度有所缓解。氧化应激是机体衰老的重要机制，正常情况下机体内氧化代谢不断地产生活性氧，机体内抗氧化酶无法清除过多的 ROS 时，引起体内氧化与抗氧化系统失衡，进而损伤细胞结构和功能[31]。机体的抗氧化系统由多种酶类组成，其中 SOD、CAT 和 GSH-Px 是关键的抗氧化酶，这些酶可有效清除氧化应激产生的自由基，维持机体内氧化-还原平衡[32]。研究表明，多糖能够显著提升抗氧化酶的活性，同时降低 MDA 的含量，缓解氧化应激损伤。陈蕾晓等[33] 发现绞股蓝多糖能够显著提升 T-SOD 和 GSH-Px 的活力，降低 MDA 水平，在一定程度上减弱热应激引发的氧化损伤，恢复卵巢功能。本文的研究结果显示，模型组小鼠的血清 SOD、CAT 和 GSH-Px 的水平均降低，MDA 水平升高，人参酸性多糖作用后，血清中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性升高，MDA 含量下降，提示 GPA 能够提高抗氧化酶的表达，减轻氧化应激损伤，延缓机体衰老。

代谢组学是一门系统研究生物体内源性代谢物质整体变化规律的科学，具有整体性、综合性和动态

性的特点。近年来，代谢组学在中医药研究领域得到了广泛应用，包括作用机制、方剂组成、药理毒理研究及中药活性成分筛选等[34−39]。本研究采用代谢组学技术从内源性代谢物角度探讨人参酸性多糖缓解衰老小鼠氧化应激损伤的作用机制。分析结果显示，人参酸性多糖组和模型组之间共检测到 24 类差异代谢物。PCA 和 OPLS-DA 结果显示两组样品之间的代谢物具有明显差异，共有 943 个血清差异代谢物，其中 589 种差异代谢物含量上调，354 种差异代谢物含量下调，这提示人参酸性多糖能够通过调控上述代谢物发挥氧化损伤保护作用。对本次研究中的差异代谢物进行 KEGG 富集分析，结果表明这些差异代谢物主要涉及磷酸肌醇代谢（inositol phosphate metabolism）、类固醇激素生物合成（steroid hormone biosynthesis）、谷胱甘肽代谢（glutathione metabolism）、初级胆汁酸生物合成（primary bile acid biosynthesis）、丁酸代谢（butanoate metabolism）、泛醌和其他萜类醌（ubiquinone and other terpeniod-quinone）、淀粉和蔗糖代谢（starch and sucrose metabolism）、糖酵解/糖异生（glycolysis/gluconeogenesis）、缬氨酸-亮氨酸和异亮氨酸的降解（valine, leucine and isoleucine degradation）、类固醇生物合成（steroid biosynthesis）、花生四烯酸代谢（arachidonic acid metabolism）等通路。

磷酸肌醇（inositol phosphate metabolism）是重要的信号转导介质，包括磷脂酰肌醇单磷酸（PI3P/PI4P/PI5P）、二磷酸 [PI(3,4)P2/ PI(3,5)P2/PI(4,5)P2] 和三磷酸 [PI(3,4,5)P3]。磷酸通过两种主要机制调控细胞功能：一是直接与膜蛋白相互作用，二是介导胞质蛋白的膜定位与募集。IP3、PIP3 和 PI3P 在磷脂酰肌醇信号通路中具有重要作用，其中 PIP3 是磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）/ 蛋白激酶 B（Akt）信号通路的关键第二信使，而 PI3K-Akt 信号通路在调控氧化应激反应过程中具有枢纽作用。费添添等[40] 研究发现磷酸化激活后的 PI3K 可催化产生 PIP3，进而激活 AKT，从而活化其下游的靶分子，通过提高斑马鱼体内 SOD 活性，降低 ROS 与 MDA 含量来改善其氧化应激。Zhao 等[25] 发现蜂蜜中提取的多酚成分（HEPs）通过肌醇磷酸代谢、泛醌和其他萜类醌的生物合成等通路提升大鼠血清的抗氧化酶活性，降低脂质过氧化物水平，进而参与氧化平衡调控。在本实验中，给予人参酸性多糖后上调了肌醇-1,3,4,5-四磷酸、D-肌醇 1,4,5,6-四磷酸、D-肌醇 3,4,5,6-四磷酸、D-肌醇 1,3,4,6-四磷酸、D-肌醇 1,3-二磷酸、D-肌醇-3,4-二磷酸等代谢物的含量，提示其可能通过磷酸肌醇代谢途径缓解衰老小鼠的氧化应激损伤。

谷胱甘肽（glutathione）是机体内丰度最高的抗氧化剂，也是机体内浓度最高的代谢物之一，对调控体内氧化应激有重要作用[41−42]。谷胱甘肽能够清除活性氧和活性氮，保护脂质、蛋白质、DNA 等生物大分子免受氧化损伤。通过“GSH-GSSG 循环”维持细胞内氧化还原平衡；减少线粒体 ROS 泄漏，防止关键酶复合体（如 Complex I）氧化失活。谷胱甘肽可阻断“芬顿反应”，避免剧毒羟自由基（·OH）的产生[43]。本实验结果表明给予人参酸性多糖后下调氧化谷胱甘肽水平，提示其可能通过谷胱甘肽代谢途径缓解衰老小鼠的氧化应激损伤。

胆汁酸（bile acid）是肝脏以胆固醇为前体合成的一类重要代谢产物，其主要生理功能是促进膳食脂肪的乳化和吸收。在肝脏中合成的胆汁酸通过与甘氨酸或牛磺酸结合形成结合型胆汁酸，随后分泌进入肠道发挥生理作用。研究表明，在小鼠肝癌模型中初级胆汁酸可诱导 T 细胞内发生氧化应激反应，损害线粒体功能，最终导致 T 细胞死亡。初级胆汁酸可剂量依赖性地抑制 T 细胞活力，显著提高活性氧水平，抑制线粒体呼吸功能，但不影响糖酵解过程，这表明初级胆汁酸通过诱导氧化应激和破坏线粒体功能的双重机制，损害 T 细胞的存活和免疫功能[44]。本实验中，给予人参酸性多糖后上调胆酸、胆汁酸水平，提示其可能通过谷胱甘肽代谢途径缓解衰老小鼠的氧化应激损伤。

人参和灵芝（*Ganoderma lucidum*）均为传统中药中的珍贵补益类药材，二者在中医理论中均被归类为“上药”，具有扶正固本、增强免疫、延缓衰老等相似功效，现代研究显示两者在作用机制和临床应用具有潜在关联和协同效应。灵芝多糖（GLPs）通过多种机制发挥抗氧化作用。研究表明，GLPs 可增强内源性抗氧化酶系统活性，提升 SOD、GSH-Px 和 CAT 清除 ROS、保护细胞免受氧化应激损伤[45−47]。此外，GLPs 通过调控核因子 E2 相关因子 2（Nrf2）信号通路等抗氧化相关基因的表达，强化细胞的抗氧化防御机制[48−49]。另有研究指出，GLPs 能通过调节 B 细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）和半胱天冬酶（Caspase）家族蛋白的表达，抑制氧化应激诱导的细胞凋亡[50]。本研究中，人参酸性多糖可通过增强内源性抗氧化酶系统活性，调控磷酸肌醇代谢、谷胱甘肽代谢、初级胆汁酸生物合成等代谢途径发挥缓解衰老小鼠的氧化损伤作用。二者均通过增强内源性抗氧化酶系统发挥抗氧化作用，表明天然多糖类物质可通过调控机体防御系统缓解氧化损伤。但 GLPs 作用更广泛，可通过多靶点干预治疗多种氧化应激相关疾病。而本研究中人参酸性多糖可对特定代谢途径进行调控，更关注衰老相关的氧化损伤，机制具有代谢网络特异性。本研究揭示了代谢在抗衰老及氧化损伤中的关键作用，为靶向代谢通路的抗衰老干预策略提供新思路。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] FINKEL T, HOLBROOK N J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing[J]. Nature, 2000, 408(6809): 239−247.

[2] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. Cell, 2013, 153(6): 1194−1217.

[3] BLAGOSKLONNY M V. Geroconversion: Irreversible step to cellular senescence[J]. Cell Cycle, 2014, 13(23): 3628−3635.

[4] HAYES J D, MCMAHON M. NRF2 and KEAP1 mutations: Permanent activation of an adaptive response in cancer[J]. Trends in Biochemical Sciences, 2009, 34(4): 176−188.

[5] GUO M K, SHAO S, WANG D D, et al. Recent progress in polysaccharides from *Panax ginseng* C. A. Meyer[J]. Food & Function, 2021, 12(2): 494−518.

[6] PARK H J, CHOE S, PARK N C. Effects of Korean red ginseng on semen parameters in male infertility patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2016, 22(7): 490−495.

[7] 郝爽, 尤宏争, 姜巨峰, 等. 黄芪多糖对半滑舌鳎生长性能、抗氧化能力及免疫功能的影响[J]. 饲料研究, 2025, 48(8): 46−53. [HAO Shuang, YOU Hongzheng, JIANG Jufeng, et al. Effects of *Astragalus* polysaccharides on growth performance, antioxidant capacity, and immune function in *Cynoglossus* semilaevis[J]. Feed Research, 2025, 48(8): 46−53.]

[8] 韩其茂, 庞子鑫, 陈璐, 等. 夜交藤多糖提取工艺优化、结构表征及抗氧化活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(3): 154-159,307-308. [HAN Q M, PANG Z X, CHEN L. Optimization of extraction process, structural characterization, and antioxidant activity of polysaccharides from Tuber Fleeceflower Stem[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2026, 44(3): 154-159,307-308.]

[9] 曾燚, 杨益娜, 邵会艳, 等. 化学降解方法对铁皮石斛多糖理化性质和抗衰老活性的影响[J]. 食品科学, 2025, 46(7): 92−99. [ZENG Yi, YANG Yina, SHAO Huiyan, et al. Effect of chemical degradation on physicochemical properties and anti-aging activity of *Dendrobium officinale* polysaccharides[J]. Food Science, 2025, 46(7): 92−99.]

[10] 柏佳玥, 王云英, 蒲莹莹, 等. 黄精多糖的结构分析及抗炎活性研究进展[J]. 动物医学进展, 2025, 46(5): 118−123. [BAI Jiayue, WANG Yunying, PU Yingying, et al. Structural analysis and anti-inflammatory activity study of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2025, 46(5): 118−123.]

[11] 代可遥. 人参果胶的制备、结构鉴定及其抗肿瘤活性研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2022. [DAI Keyao. Preparation, structure identification and anti-tumor activity of *Panax ginseng*[D]. Tianjin: Tianjin University of Science & Technology, 2022.]

[12] PARK E, HWANG I, SONG J Y, et al. Acidic polysaccharide of *Panax ginseng* as a defense against small intestinal damage by whole-body gamma irradiation of mice[J]. Acta Histochemica, 2011, 113(1): 19−23.

[13] SHALABY A S G, RAGAB T I M, MEHANY A B M, et al. Antitumor and prebiotic activities of novel sulfated acidic polysaccharide from ginseng[J]. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 2018, 14: 402−409.

[14] ZHANG R Q, CHEN H, WU Y T, et al. Changes in the physicochemical characteristics and biological activities of polysaccharides from *Panax ginseng* during defense against red-skin disease[J]. Industrial Crops and Products, 2024, 208: 117865.

[15] YU Y, NIE J N, ZHAO B, et al. Structure characterization and anti-fatigue activity of an acidic polysaccharide from *Panax ginseng* C. A. Meyer[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 301: 115831.

[16] FENG L, HAN N, HAN Y B, et al. Structural analysis of a soluble polysaccharide GSPA-0.3 from the root of *Panax ginseng* C. A. Meyer and its adjuvant activity with mechanism investigation [J]. Carbohydrate Polymers, 2024, 326: 121591.

[17] ZHAO M, CHE Y N, GAO Y, et al. Application of multi-omics in the study of traditional Chinese medicine[J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1431862.

[18] 于然, 金丽华, 李敬慈, 等. 基于非靶向代谢组学的红景天和麦冬代谢途径及代谢产物差异分析[J]. 食品研究与开发, 2025, 46(3): 87−96. [YU Ran, JIN Lihua, LI Jingci, et al. Comparison on metabolic profiles and active compounds of rhodiolae crenulatae *Radix* et rhizoma and ophiopogonis *Radix* based on non-targeted metabolomics[J]. Food Research and Development, 2025, 46(3): 87−96.]

[19] LIAN W W, JIA H, XU L J, et al. Multi protection of DL0410 in ameliorating cognitive defects in D-galactose induced aging mice[J]. Frontiers In Aging Neuroscience, 2017, 9: 409.

[20] LI Y, LI Q Q, NIU H Z, et al. UHPLC-MS-based metabolomics reveal the potential mechanism of *Armillaria mellea* acid polysaccharide in and its effects on cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice[J]. Molecules, 2023, 28(24): 7944.

[21] SUN K Y, YANG P Y, ZHAO R, et al. Matrine attenuates D-galactose-induced aging-related behavior in mice via inhibition of cellular senescence and oxidative stress[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 2018: 7108604.

[22] JIANG P, JI X, XIA J, et al. Structure and potential anti-fatigue mechanism of polysaccharides from *Bupleurum chinense* DC[J]. Carbohydrate Polymers, 2023, 306: 120608.

[23] LIU S H, JIA Y B, MENG S R, et al. Mechanisms of and potential medications for oxidative stress in ovarian granulosa cells: A review[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 9205.

[24] 王晓慧. 人参多糖联合植物乳杆菌抗氧化及免疫调节活性研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2015. [WANG Xiaohui. Antioxidant activities and immunomodulatory effects of ginseng polysaccharides combined with *Lactobacillus* plantarum strains[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2015.]

[25] ZHAO H A, CHENG N, WANG Q, et al. Effects of honey-extracted polyphenols on serum antioxidant capacity and metabolic phenotype in rats[J]. Food & Function, 2019, 10(5): 2347−2358.

[26] ZHAO B, WANG X Y, LIU H, et al. Structural characterization and antioxidant activity of oligosaccharides from *Panax ginseng* C. A. Meyer[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 150: 737−745.

[27] BING S J, KIM M J, AHN G, et al. Acidic polysaccharide of *Panax ginseng* regulates the mitochondria/caspase-dependent apoptotic pathway in radiation-induced damage to the jejunum in mice[J]. Acta Histochemica, 2014, 116(3): 514−521.

[28] ZHAO C Y, QU Q S, YANG F, et al. *Monascus ruber* fermented *Panax ginseng* ameliorates lipid metabolism disorders and modulate gut microbiota in rats fed a high-fat diet[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 278: 114300.

[29] 阿依帕夏·热合曼. 基于超高压技术对石榴-苹果复合果汁饮料工艺优化及其贮藏期间品质变化的研究[D]. 喀什: 喀什大学, 2020. [REHEMAN A Y P X. Study on the process optimiza-

tion and quality change of pomegranate-apple compound juice beverage during storage based on ultra-high pressure technology[D]. Kashi: Kashi University, 2020.]
[30] AVERILL-BATES D A. The antioxidant glutathione[M]// Vitamins and hormones. San Diego: Academic Press, 2023: 109-141.
[31] 王玉倩. 大米活性肽对 D-半乳糖致衰老小鼠氧化应激的保护作用[D]. 长沙：中南林业科技大学, 2019. [WANG Yuqian. The protective effect of rice bran active peptide on oxidative stress in D-galactose-induced aging mice[D]. Changsha: Central South University of Forestry & Technology, 2019.]
[32] DEVINE P J, PERREAULT S D, LUDERER U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity[J]. Biology of Reproduction, 2012, 86(2): 27,1−10.
[33] 陈蕾晓, 何欢, 欧阳露, 等. 绞股蓝多糖对热应激小鼠卵巢氧化损伤的保护作用[J]. 湖北农业科学, 2025, 64(2): 144−149. [CHEN Leixiao, HE Huan, OUYANG Lu, et al. Protection of *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharide on oxidative damage of ovary in mice under heat stress[J]. Hubei Agricultural Sciences, 2025, 64(2): 144−149.]
[34] LIU C X, ZHANG C N, HE T, et al. Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2020, 190: 110073.
[35] INNES J K, CALDER P C. Omega-6 fatty acids and inflammation[J]. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2018, 132: 41−48.
[36] WANG T Y, LIN S, LI H, et al. A stepwise integrated multi-system to screen quality markers of Chinese classic prescription Qingzao Jiufei decoction on the treatment of acute lung injury by combining 'network pharmacology-metabolomics-PK/PD modeling'[J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153313.
[37] LIU X J, LÜ M, WANG Y, et al. Deciphering the compatibility rules of traditional Chinese medicine prescriptions based on NMR metabolomics: A case study of Xiaoyaosan[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 254: 112726.
[38] SHI J, CAO B, WANG X M, et al. Metabolomics and its application to the evaluation of the efficacy and toxicity of traditional Chinese herb medicines[J]. Journal of Chromatography B, 2016, 1026: 204−216.
[39] SHENG N, ZHENG H, LI M, et al. 4, 5 caffeoylquinic acid and scutellarin, identified by integrated metabolomics and proteomics approach as the active ingredients of Dengzhan Shengmai, act against chronic cerebral hypoperfusion by regulating glutamatergic and GABAergic synapses[J]. Pharmacological Research, 2020, 152: 104636.
[40] 费添添, 梁腾云, 曹盼夏, 等. 基于氧化应激探讨斑马鱼在心血管疾病的应用及研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 172−178. [FEI Tiantian, LIANG Tengyun, CAO Panxia, et al. Research progress on the role of oxidative stress in cardiovascular disease in zebrafish[J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2024, 34(9): 172−178.]
[41] ZHANG H Q, FORMAN H J. Glutathione synthesis and its role in redox signaling[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2012, 23(7): 722−728.
[42] ASANTEWAA G, TUTTLE E T, WARD N P, et al. Glutathione synthesis in the mouse liver supports lipid abundance through NRF2 repression[J]. Nature Communications, 2024, 15: 6152.
[43] LANA J V, RIOS A, TAKEYAMA R, et al. Nebulized glutathione as a key antioxidant for the treatment of oxidative stress in neurodegenerative conditions[J]. Nutrients, 2024, 16(15): 2476.
[44] VARANASI S K, CHEN D, LIU Y, et al. Bile acid synthesis impedes tumor-specific T cell responses during liver cancer[J]. Science, 2025, 387(6730): 192−201.
[45] FANG H, LI X X, LIN D M, et al. Inhibition of intrarenal PRR-RAS pathway by *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptides in proteinuric nephropathy[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253: 127336.
[46] FANG H, LIN D M, LI X X, et al. Therapeutic potential of *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide in Doxorubicin-induced nephropathy: Modulation of renin-angiotensin system and proteinuria[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 14: 1287908.
[47] SHI X Q, CHENG W J, WANG Q, et al. Exploring the protective and reparative mechanisms of *G. lucidum* polysaccharides against H_2O_2-induced oxidative stress in human skin fibroblasts[J]. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, 2021, 14: 1481−1496.
[48] HU X Y, YU Q, HOU K Y, et al. Regulatory effects of *Ganoderma atrum* polysaccharides on LPS-induced inflammatory macrophages model and intestinal-like Caco-2/macrophages co-culture inflammation model[J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 140: 111321.
[49] XU F, LI X, XIAO X, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 95: 504−512.
[50] GUO L M, SUN X Z, LIAO Y, et al. Neuroprotective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against oxidative stress-induced neuronal apoptosis[J]. Neural Regeneration Research, 2017, 12(6): 953.