

铁皮石斛多糖药理活性研究进展

孙 乐, 陈晓梅, 吴崇明*, 郭顺星*

(中国医学科学院、北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193)

摘要: 铁皮石斛 (*Dendrobium officinale* Kimura et Migo, *D. officinale*) 作为一味名贵中药在我国已有两千多年的应用历史。现代研究证实, 铁皮石斛具有多种药理活性, 包括降血糖、治疗肠胃炎症、调节免疫等。多糖是铁皮石斛的主要活性成分, 随着铁皮石斛功效研究的广泛开展, 铁皮石斛多糖药理学活性及作用机制研究成果迅速增加。本文对铁皮石斛多糖国内外的最新研究进展进行综述, 结合铁皮石斛多糖药理功效和口服吸收利用度特征, 提出调节肠道菌群可能是铁皮石斛多糖发挥多种药理学活性的关键机制之一, 将为铁皮石斛多糖作用机制研究提出新的研究方向和展望。

关键词: 铁皮石斛; 多糖; 药理活性; 作用机制; 肠道菌群

中图分类号: R963 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2020)10-2322-08

Advances and prospects of pharmacological activities of *Dendrobium officinale* Kimura et Migo polysaccharides

SUN Le, CHEN Xiao-mei, WU Chong-ming*, GUO Shun-xing*

(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science,
Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

Abstract: *Dendrobium officinale* Kimura et Migo (*D. officinale*) has been used as a valuable traditional Chinese medicine for more than 2 000 years in China. Modern research has confirmed a wide range of pharmacological activities, such as regulating blood sugar, improving gastrointestinal inflammation, and regulating immunity. Polysaccharides are the main active ingredients of *D. officinale*. With the intensive studies of the pharmacological activities of *D. officinale*, evidence for the pharmacological effects and potential mechanisms of *D. officinale* polysaccharides has increased dramatically. In this review, we summarized the latest progress in the pharmacological and mechanical studies of *D. officinale* polysaccharides, and based on the pharmacological efficacy and oral absorption and utilization characteristics of *D. officinale* polysaccharides, it is proposed that regulating the gut microbiota may be one of the key mechanisms for *D. officinale* to exert its beneficial effects. Research on the mechanism of *D. officinale* polysaccharides puts forward new research directions and prospects.

Key words: *Dendrobium officinale* Kimura et Migo; polysaccharide; pharmacological activity; mechanism; gut microbiota

铁皮石斛是兰科植物 *Dendrobium officinale* Kimura et Migo 的新鲜或干燥茎, 在我国已经有两千多年的药

用历史。药典记载, 铁皮石斛具有益胃生津、滋阴清热、抗疲劳、祛痰镇咳等功效。自 1963 年开始, 铁皮石斛一直作为药材“石斛”项中的 1 个品种收录在《中国药典》。由于铁皮石斛突出的药理功效, 2010 年版《中国药典》将其作为“铁皮石斛”单独收载, 并与中药石斛区别开来^[1]。

现代研究证明, 铁皮石斛的主要化学成分为多糖、

收稿日期: 2020-02-14; 修回日期: 2020-05-11.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973426); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2017-I2M-03-013).

*通讯作者 Tel: 86-10-57833235, E-mail: cmwu@implad.ac.cn;

Tel: 86-10-57833231, E-mail: sxguo1986@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0126

菲类、联苯和黄酮等,多糖是其主要活性成分,具有治疗胃肠道炎症、降血糖、调节免疫、抗氧化和抗衰老等多种药理活性^[2]。

近年来,大量关于铁皮石斛多糖结构组成和药理活性的研究陆续发表,对铁皮石斛多糖作用机制的综述也多有报道^[2,3],多糖一般具有肠道吸收较差、口服生物利用率低和使用量较大的特点,并难以用传统技术手段完全阐明其药理活性^[4]。多糖是潜在的优良益生元,可以促进有益肠道菌生长^[5,6]。大量研究证明,肠道益生菌在调节糖脂代谢、抗炎和调节免疫等方面均具有明显药理功效^[7]。已有研究发现,铁皮石斛多糖很可能通过促进肠道益生菌的生长发挥其生物活性,这可能是未来铁皮石斛多糖作用机制研究的一个重要方向^[8-10]。

本文对近年来铁皮石斛多糖在国内外的最新研究进展进行综述,对铁皮石斛作用机制研究方向提出新的思考(图1)。

1 铁皮石斛多糖

干燥铁皮石斛中性糖的含量高达58.3%,产地、加工方式、生长年限及栽培方式的不同均会影响铁皮石斛中多糖的含量^[11]。从铁皮石斛中获取多糖的方法主要是水提醇沉法,粗提物脱蛋白处理后经离子交换柱

和凝胶柱分离纯化,可得到均一化多糖。采用傅立叶变换红外光谱、气体色谱-质谱和核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)光谱等技术表征多糖的化学特征,全面分析单糖组成、纯度、相对分子量、连接方式等化学特征后研究其药理活性^[12]。

回顾文献发现^[13-15],具药理活性的铁皮石斛多糖大多为O-乙酰化葡甘露聚糖,重复单元骨架通常具有(1→4)、(1→3)或(1→6)连接的糖基残基(图2)。Hua等^[13]证实可从干燥铁皮石斛中分离纯化得到1种均一2-O-乙酰化葡甘露聚糖,分子质量为 1.3×10^5 Da,该均一多糖以(1→4)连接的 β -D-吡喃甘露糖基残基和 β -D-吡喃葡萄糖基残基为骨架,药理研究证实该多糖具有改善小鼠溃烂性结肠炎和抑制结肠癌发生/发展的作用^[14,15]。另1种从铁皮石斛中获得的分子质量为 3.12×10^5 Da的(1→4)连接的O-乙酰化葡甘露聚糖也可明显改善小鼠结肠病理症状^[16],并具有体内外免疫调节的活性^[17-19]。铁皮石斛多糖的平均分子量大小与其药理活性无直接相关性^[20,21],许多平均分子量较小的铁皮石斛多糖也具有显著的功效。例如从铁皮石斛中获得的1个低分子量O-乙酰化葡甘露聚糖,平均分子量为 1.543×10^4 Da,重复单元由 β -(1→4)-D-吡喃甘露糖基残基、 β -(1→4)-D-吡喃葡萄糖基残基和 β -

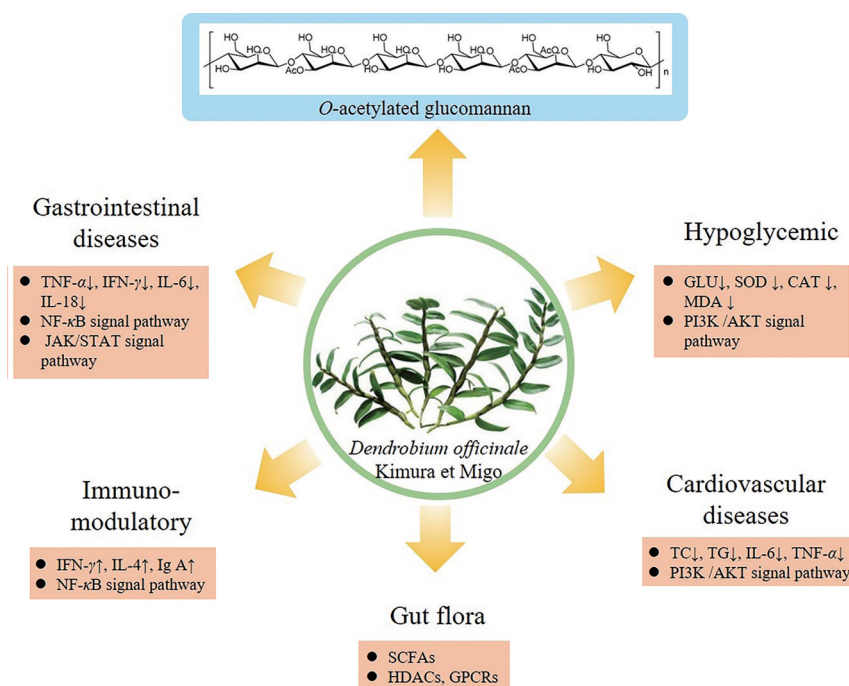


Figure 1 Pharmacological activities of *Dendrobium officinale* Kimura et Migo (*D. officinale*) polysaccharides. *Dendrobium officinale* polysaccharide may exert various pharmacological activities by regulating gut flora. TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha; IFN- γ : Interferon-gamma; IL-6: Interleukin-6; IL-18: Interleukin-18; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; JAK/STAT: The Janus kinase/signal transducer and activator of *trans*-ions; IL-4: Interleukin-4; Ig A: Immunoglobulin A; SCFAs: Short-chain fatty acids; HDACs: Histone deacetylases; GPCRs: G protein-coupled receptors; TC: Serum total cholesterol; TG: Triglyceride; PI3K/AKT: Phosphatidylinositol-3-kinases/protein-serine-threonine kinase; GLU: Blood glucose; SOD: Superoxide dismutase; CAT: Catalase; MDA: Malonaldehyde

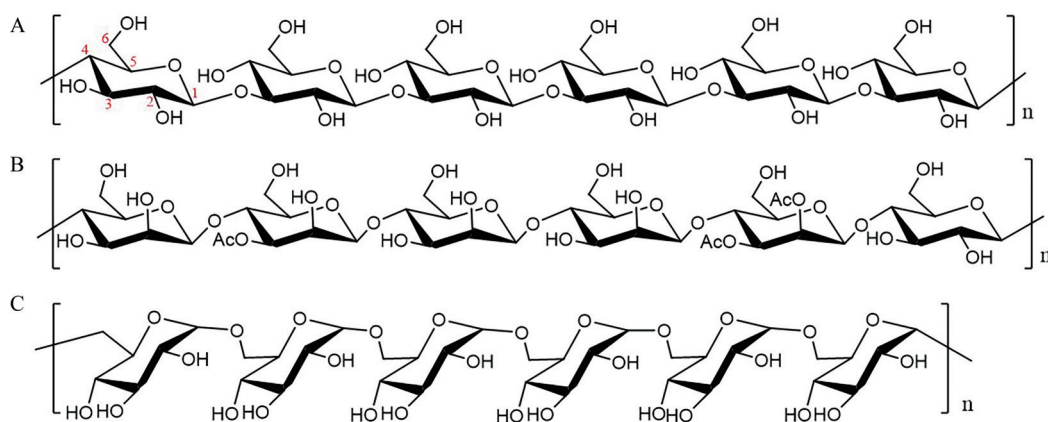


Figure 2 Structure of *O*-acetylated glucomannans. A: (1→3) linked *O*-acetylated glucomannan; B: (1→4) linked *O*-acetylated glucomannan; C: (1→6) linked *O*-acetylated glucomannan

(1→3,6) 吡喃甘露糖基残基组成, 对机体细胞免疫和体液免疫系统均表现出调节活性^[20]。Luo 等^[21]从铁皮石斛中提取并纯化得到的具有抗氧化活性的 2-*O*-乙酰化葡甘露聚糖的平均分子质量为 8 500 Da, 单糖成分分析表明, 其包括甘露糖、葡萄糖和阿拉伯糖, 并带有微量半乳糖醛酸, 包含 (1→4) 连接的 β -D-吡喃半乳糖基残基和 (1→4) 连接的 β -D-吡喃葡萄糖基残基。

多糖是复杂生物大分子, 不同单糖的组成和连接方式决定了多糖结构解析的难度, 并与多糖药理活性密切相关。至今为止, 铁皮石斛多糖没有形成统一的质量标准, 具体的构效关系也不甚清晰。目前药理研究采用的大多为铁皮石斛水提物或多糖粗提物, 一定程度上阻碍了多糖发展成为候选药物的进程, 因此采用新的方法探索多糖的结构组成, 明确构效关系, 并及时制定质量标准将对研究铁皮石斛药理活性和作用机制具有重要意义。

2 铁皮石斛多糖与胃肠炎症

2.1 铁皮石斛多糖对胃肠炎的作用

铁皮石斛在传统应用中具有益胃生津和厚肠胃作用。铁皮石斛多糖粗提物对亚硝基胍 (*N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine, MNNG) 诱发的大鼠慢性萎缩性胃炎具有良好的治疗效果, 增加模型大鼠的腺体数量和腺体厚度、减轻胃组织增生和肠上皮化生状态^[22,23]。Wu 等^[24]测评了铁皮石斛粗多糖对阿司匹林刺激的永生化胃黏膜上皮细胞 GES-1 炎症因子分泌的影响, 结果表明, 与模型组相比, 铁皮石斛多糖各组的白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放量明显减少, 并呈现明显的剂量依赖性。Zeng 等^[25]发现铁皮石斛的一种 *O*-乙酰化葡甘露聚糖对过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 损伤的人胃黏膜上皮细胞 HFE145 具有保护作用。铁皮石斛多糖预

处理可以显著降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平, 并明显减少诱导早期及晚期的细胞凋亡, 改善细胞核形态。为研究铁皮石斛的益胃作用, Xie 等^[26]制备了铁皮石斛水提取物和醇提取物的高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 指纹图谱, 结果表明, 有利于预防实验性胃损伤的铁皮石斛化学成分主要在水提取物中。

对于肠道炎症的治疗, 铁皮石斛 *O*-乙酰化葡甘露聚糖能够改善葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 诱导的小鼠结肠炎, 可降低死亡率、减少肠道出血、增加粪便含水量、有效减轻结肠损伤并降低脾脏指数^[27]。另外, 铁皮石斛多糖在降低促炎细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 产生的同时, 还剂量依赖性地增加抗炎细胞因子 IL-10 的产生, 使促炎/抗炎细胞因子的比例显著降低^[14]。另有研究证实^[15], 铁皮石斛 *O*-乙酰化葡甘露聚糖在 BALB/c 小鼠中可显著抑制氧化偶氮甲烷 (azoxy-methane, AOM)/DSS 诱导的结肠癌的发生和进展, 明显减少模型小鼠的便血量, 降低死亡率, 并改善结肠损伤。铁皮石斛多糖 (50 mg·kg⁻¹) 能够显著抑制癌前病变、降低邻近结肠部位肿瘤的产生和炎性细胞浸润, 在癌前组织和癌变组织中都可显著改善结肠上皮损伤和隐窝结肠异型增生, 继而改善肠道的屏障功能^[15]。

2.2 铁皮石斛多糖改善胃肠炎的机制研究

目前研究发现^[14,15,22-24], 铁皮石斛多糖改善胃肠炎涉及的相关信号通路主要有: 核转录因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (the Janus kinase/signal transducer and activator of *tran*-ions, JAK/STAT) 和 NOD 样受体蛋白 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体信号通路。

NF- κ B 介导先天免疫细胞和淋巴 T 细胞的增殖分化, 是重要的炎症信号通路分子开关, 过度活化的 NF- κ B 会导致多种炎症因子的产生及相关基因和蛋白表达的失调^[28]。针对 NF- κ B 信号通路的机制研究发现^[23,24], 铁皮石斛多糖可下调增殖细胞核抗原蛋白 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和 TNF- α 的 mRNA 水平及蛋白表达量, 剂量依赖性降低 NF- κ B 抑制蛋白 α (inhibitor α of NF- κ B, I κ B α) 和 NF- κ B p65 的磷酸化水平, 抑制 NF- κ B 活化。JAK2/STAT3 信号通路是多种细胞因子和生长因子在细胞内传递信号的共同途径, 该通路的失调会促进多种肠道炎症甚至肿瘤的发生和发展。铁皮石斛多糖可逆转慢性萎缩性胃炎大鼠的病理状态可能是通过抑制上游蛋白激酶 JAK2 的活化进而抑制 STAT3 的活化而实现的^[22]。NLRP3 炎症小体可被多种病毒、细菌、内源性和外源性刺激物激活, 触发 caspase-1 对 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的加工处理, 从而使这些细胞因子活化并分泌, 介导炎症反应的发生^[29]。铁皮石斛多糖能够显著降低结肠炎小鼠结肠组织和 NCM460 细胞中 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 的 mRNA 水平和蛋白表达量, 并抑制 NLRP3 上游激酶 β -arrestin1 的表达, 提示铁皮石斛多糖可能通过下调 β -arrestin1 的表达阻断 NLRP3 信号通路的激活以发挥抗炎作用^[14,27]。另外, 铁皮石斛多糖抑制 AOM/DSS 诱导的结肠癌小鼠病程发生和进展的机制可能与增加结肠癌小鼠癌前结肠组织和癌变结肠组织中紧密连接蛋白 1 (tight junction protein1, TJP1) 的表达量相关, 并与免疫细胞中表现出减少细胞毒性 T 淋巴细胞 CD8⁺ 表面程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 的表达有关, 提示铁皮石斛多糖可能通过增强肿瘤微环境中 T 细胞的抗肿瘤免疫反应来发挥作用^[15]。

3 铁皮石斛多糖与免疫调节

3.1 铁皮石斛多糖的免疫调节作用 铁皮石斛多糖可刺激 ICR 小鼠骨髓细胞增殖^[20], 灌胃铁皮石斛多糖粗提物 (2.0 g·kg⁻¹·d⁻¹) 3 天后, 骨髓细胞增殖率为 35.2%, 7 天后提高至 71.7%, 通过测定派伊尔淋巴结和肠系膜淋巴结中的细胞因子水平, 发现铁皮石斛 O-乙酰化葡甘露聚糖可显著增加 IFN- γ 和 IL-4 分泌量, 并增加回肠组织中免疫球蛋白 A 的数量^[20], 提示铁皮石斛多糖是潜在造血生长因子调节剂。铁皮石斛多糖不同分级组分均可显著提高小鼠胸腺指数, 促进 IFN- γ 和 TNF- α 分泌, 进而提高小鼠免疫功能^[30]。铁皮石斛水煎液和多糖粗提物均可不同程度提高免疫低下小鼠的溶血素光密度值和炭粒廓清指数, 铁皮石斛水煎液还可促进小鼠脾脏 T 淋巴细胞的增殖, 从而参与机体的细胞免疫过程^[31,32]。铁皮石斛也可显著提高小鼠脾

脏 B 淋巴细胞的增殖, 并协同脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 促进正常小鼠脾脏 B 淋巴细胞的增殖, 从而参与机体体液免疫^[33]。铁皮石斛多糖对细颗粒物 (fine particulate matter, PM2.5) 引起人外周血淋巴细胞的 DNA 损伤具有显著修复作用, 并可抑制炎症因子分泌^[34]。纯化的铁皮石斛 O-乙酰化葡甘露聚糖可以刺激人单核细胞白血病细胞 THP-1 产生细胞因子 TNF- α 和 IL-1, 显著促进 BALB/c 小鼠脾细胞增殖, 提高杀伤细胞活力, 提高小鼠单核巨噬细胞/白血病细胞 RAW264.7 细胞的吞噬活力, 增加小鼠脾脏以及 RAW264.7 细胞中炎症因子的产生^[35-37]。Huang 等^[18]研究发现, 铁皮石斛多糖可促进环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠体内脾淋巴 T 细胞和 B 细胞的增殖, 并且可以帮助平衡 T 淋巴细胞亚群, 使免疫抑制小鼠脾脏中 CD4⁺/CD8⁺ 的比率接近正常水平。

3.2 铁皮石斛多糖对免疫调节的机制研究 目前对于铁皮石斛多糖调节免疫的机制研究较少, 有研究发现, 多糖可能附着在 RAW264.7 细胞表面或进入细胞内部发挥作用, 这与以往对多糖的理解不同^[35]。He 等^[36]对铁皮石斛多糖发挥免疫调节的机制进行研究, 提出从铁皮石斛中提取纯化的 O-乙酰化葡甘露聚糖可能通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路介导 NF- κ B 诱导免疫反应^[38]。

4 铁皮石斛多糖与糖尿病及相关并发症

4.1 铁皮石斛多糖降血糖和改善糖尿病并发症的作用 铁皮石斛养阴且生津止渴, 是中药组方中治疗消渴症的重要组分。消渴症具有多饮、多食、多尿、身体消瘦等特征, 现代医学定义的糖尿病即属于中医消渴症范畴。多项研究发现^[39-43], 铁皮石斛水提物及多糖对不同的糖尿病模型小鼠及体外细胞模型的病理状态均具有改善作用。铁皮石斛水提物可以改善 2 型糖尿病 MKR 模型小鼠的胰岛素抵抗及棕榈酸和葡萄糖诱导的小鼠胰岛 β 细胞株 MIN6 细胞的胰岛素抵抗, 在与阳性药二甲双胍联合用药后, 其作用更加明显^[39,40]。Zhang 等^[41]发现铁皮石斛多糖粗提物可改善高糖刺激导致的人脐静脉内皮细胞的细胞形态改变, 增强细胞活力, 并抑制细胞凋亡。铁皮石斛多糖对四氧嘧啶和链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病小鼠的高血糖、胰岛素抵抗和血脂异常的症状均具有显著改善作用, 并可降低肝脏和肾脏中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 和 L-谷胱甘肽 (L-glutathione, GSH) 的水平^[42,43]。

糖尿病对人体健康的更大危害在于其并发症, 对糖尿病的防治不仅在于有效降糖, 还在于如何缓解相关

并发症的产生和发展,这与中医药治疗的整体观契合。对铁皮石斛的研究数据表明^[44-47],作为传统消渴症的适用中药,铁皮石斛不仅对各类糖尿病体内外模型表现出降糖效果,还对糖尿病引起的并发症有较好的治疗作用。铁皮石斛多糖通过降低乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、血清总胆固醇 (serum total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和 MDA 含量,并同时增加总超氧化物歧化酶 (total superoxide dismutase, T-SOD) 水平,可改善糖尿病小鼠心肌并发症^[44]。通过改善高血糖导致的视网膜病变大鼠视网膜及血清内 IL-6 和 TNF- α 的含量,增强大鼠视网膜 Müller 细胞活力,防治糖尿病导致的眼部并发症^[45,46]。

4.2 铁皮石斛降血糖和改善糖尿病并发症的机制研究 关于铁皮石斛降血糖和改善糖尿病并发症的机制研究主要集中于对磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶 (protein-serine-threonine kinase, AKT) 信号通路的研究。PI3K/AKT 信号通路参与调节细胞的增殖、分化、凋亡等生命活动,多种慢性病如糖尿病、心血管系统疾病等与 PI3K/AKT 通路密切相关,激活该通路可以改善糖代谢异常、增加胰岛素的敏感性、改善能量代谢紊乱、减轻慢性炎症反应等^[47]。铁皮石斛水提物能明显提高 MIN6 细胞和 STZ 诱导的糖尿病小鼠磷酸化胰岛素受体底物-1 (phosphated insulin receptor substrate-1, p-IRS-1)、磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphorylated phosphatidylinositol-3-kinase, p-PI3K) 和磷酸化 AKT 蛋白的表达水平,降低磷酸化糖原合成酶激酶 3 β 蛋白 (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的表达水平,提示铁皮石斛可能通过 PI3K/AKT 通路促进糖原合成并参与调节维生素 D 活性,以改善胰岛素抵抗^[40,43]。代谢组学实验结果显示,铁皮石斛多糖预处理可显著增加 STZ 处理小鼠的肝脏和血清中的柠檬酸盐、谷氨酰胺、肌酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、谷氨酰胺和牛磺酸水平,表明铁皮石斛多糖对糖尿病的预防作用可能与肝糖原和牛磺酸的增加以及能量和氨基酸代谢的上调有关^[48]。

5 铁皮石斛与抗氧化及衰老相关疾病的研究

氧化应激过程在多种心血管疾病的病理学进程中起重要作用,是心肌细胞凋亡的关键因素之一^[49]。经提取纯化的铁皮石斛多糖在体外表现出对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH) 的清除作用,具有显著的体外抗氧化活性^[21]。Zhao 等^[49]研究发现,铁皮石斛多糖对 H₂O₂ 诱导的大鼠心肌细胞 H9c2 的氧化应激具有保护作用,可抑制 H9c2 细胞凋亡、显著降低 MDA 水平、增加 SOD 活性并抑制细

胞内 ROS 的产生。Zhang 等^[50]也发现,铁皮石斛多糖预处理提高了 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞的存活率,减少脂质氧化损伤,并可降低线粒体膜电位。铁皮石斛多糖对衰老相关疾病具有显著的改善作用,在卵巢切除诱发雌激素缺乏的小鼠学习记忆障碍模型和 D-半乳糖导致的认知能力下降模型中,铁皮石斛多糖可改善模型小鼠的认知障碍症状,同时海马神经元的苏木精-伊红染色、尼氏染色及生化分析实验结果表明铁皮石斛多糖改善了神经损伤^[51]。在快速老化小鼠模型 SAMP8 中,铁皮石斛多糖能够显著抑制 SAMP8 小鼠海马小胶质细胞激活强度,从而减轻认知障碍症状^[52]。对卵巢早衰小鼠灌胃铁皮石斛多糖后,其卵巢和子宫/体重参数可降低至正常水平,卵泡细胞的数量也明显增加,提示卵巢病理损害减轻^[53],但相关机制研究仍然缺乏,亟需深入研究。

6 铁皮石斛多糖与肠道菌群

人体肠道中充满了肠道微生物,其构成复杂庞大的肠道微生物群落,即肠道菌群,由超过 100 万亿个细菌、1 000 多个菌种组成。研究显示,肠道菌群作为宿主的重要“器官”,在维护机体健康中发挥着不可或缺的作用^[54]。

多糖在中药工业生产中常被视为杂质予以剔除,但越来越多的研究发现,人类肠道细菌编码数千种碳水化合物活性酶 (carbohydrate-active enzymes, CAZy),可代谢多糖等大分子化合物,进而生成具有不同特征的新代谢产物,有利于调节肠道菌群的组成,减轻相关的病理症状^[55]。例如燕麦 β -葡聚糖和灵芝多糖均被证实能提高大/小鼠肠道微生物丰度,可加强肠道屏障并改善大/小鼠的病理状态^[5,6]。

目前对多糖调节肠道菌群发挥药理活性的机制研究表明,多糖经肠道微生物发酵降解后产生大量短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs),可发挥抗炎、抗菌、维持能量代谢平衡等多种作用^[56]。SCFAs 的生物学效应主要涉及 2 个方面:抑制组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 活性和参与 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 信号转导通路^[57]。当巨噬细胞、外周血单核细胞、中性粒细胞和调节性 T 细胞等多种免疫细胞中的 HDACs 被抑制后,可显著降低细胞促炎因子 IL-6 和 IL-8 等产生,表现出明显抗炎效应。SCFAs 与 GPCRs 的结合能够诱导肠内分泌细胞肠肽和胰高血糖素样肽 1 的释放,刺激脂肪组织产生瘦素,进而调节肠道免疫细胞的稳态^[58]。

由于铁皮石斛多糖存在吸收较差、利用率低的问题,因此越来越多的研究者开始尝试立足于肠道菌群分析来阐述铁皮石斛发挥药理活性的物质基础和机

制^[8-10]。研究表明铁皮石斛多糖具有改善便秘小鼠便秘症状、肠道细菌多样性和相关酶活性的作用, 铁皮石斛多糖灌胃连续给药7天后, 可增加肠道细菌总数、增加乳酸杆菌菌落数、降低大肠埃希菌菌落数和双歧杆菌菌落数, 并对淀粉酶、木聚糖酶和纤维素酶活性具有正向调节作用^[8,9]。多种疾病的发生与肠道菌群调节紊乱关系密切, 例如糖尿病和肥胖等慢性代谢性疾病的发生和发展均伴随着肠道菌群的紊乱^[10]。铁皮石斛水提取物可以恢复糖尿病小鼠肠道菌群的数量和种类, 同时降低血清TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 含量, 改善体内脂质代谢, 减少动脉血管因脂代谢异常造成的炎症反应^[10]。但目前对于铁皮石斛多糖与肠道菌群的相互作用研究仍存在许多问题, 相互作用等机制研究尚欠缺, 铁皮石斛中是否存在独特结构的多糖通过影响肠道菌群进而改变机体生理状态的研究也尚未阐明。

7 展望

铁皮石斛多糖的药理活性广泛, 具有改善胃肠炎症、降血糖、调节免疫等作用, 但鉴于多糖分子量大, 无法进行静脉、肌肉和皮下的注射使用, 口服后在体内亦很难被肠道直接吸收, 作者认为上述研究的体内实验具有参考价值及可信度。目前对SCFAs等信号分子的深入研究为揭示铁皮石斛多糖通过调节菌群发挥多种药理活性的机制提供可能, 但对铁皮石斛多糖的研究仍存在较多局限, 例如大部分研究所用的铁皮石斛多糖多为粗提物, 未分离出纯化的均一多糖且缺乏全面的化学分析, 这也是影响中药标准化的重要因素之一。因此, 在今后的工作中通过采用具有高度选择性和敏感性的色谱、光谱技术对多糖组分进行化学表征和标记, 并完成定性和定量测定对推动多糖作为候选药物的进程是必不可少的。

多糖和肠道菌群相互作用的研究仍处于起步阶段, 现阶段的研究发现, 多糖对肠道菌群的调节作用及肠道菌群介导的多糖对机体的改善作用提示肠道菌群可能是多糖发挥药效作用的潜在靶点。了解肠道菌群与多糖之间的相互作用对基于大分子复杂化合物的药物发现将具有重要意义。

作者贡献: 孙乐、吴崇明和郭顺星负责综述的撰写、相关文献的资料收集; 孙乐和吴崇明负责文章作图; 陈晓梅参与了部分内容的撰写和文献整理; 全体作者都阅读并同意最终的版本。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

[1] Chen XM, Tian LX, Shan TT, et al. Advances in germplasm

resources and genetics and breeding of *Dendrobium officinale* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2018, 53: 1493-1503.

[2] Zou RC, Wang Q, Sun J, et al. Research progress in *Dendrobium officinale* polysaccharides in China in the latest decade [J]. *Food Res Dev* (食品研究与开发), 2018, 39: 209-214.

[3] Xiao KX, Zhu YJ, Chen R, et al. Research progress in pharmacological action of Tiepi Shihu [J]. *Henan Tradit Chin Med* (河南中医), 2020, 40: 788-792.

[4] Xu J, Chen HB, Li SL. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37: 1140-1185.

[5] Wilczak J, Błaszczyk K, Kamola D, et al. The effect of low or high molecular weight oat beta-glucans on the inflammatory and oxidative stress status in the colon of rats with LPS-induced enteritis [J]. *Food Funct*, 2015, 6: 590-603.

[6] Jin M, Zhu Y, Shao D, et al. Effects of polysaccharide from mycelia of *Ganoderma lucidum* on intestinal barrier functions of rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 94: 1-9.

[7] Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10: 323-335.

[8] Deng CZ. Effects of dendrobium polysaccharides on intestinal bacterial diversity and related enzyme activities in constipation mice [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2018, 34: 1875-1877.

[9] Luo D, Qu C, Lin G, et al. Character and laxative activity of polysaccharides isolated from *Dendrobium officinale* [J]. *J Funct Foods*, 2017, 34: 106-117.

[10] Yao Y, Zhao L, Li J. Effects of aqueous extract of *Dendrobium Candidum* on intestinal microorganism and lipid metabolism in DM mice [J]. *Inf Tradit Chin Med* (中医药信息), 2019, 36: 44-49.

[11] Tang H, Zhao T, Sheng Y, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo: a review on its ethnopharmacology, phytochemistry, pharmacology, and industrialization [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 7436259.

[12] He L, Yan X, Liang J, et al. Comparison of different extraction methods for polysaccharides from *Dendrobium officinale* stem [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 198: 101-108.

[13] Hua YF, Zhang M, Fu CX, et al. Structural characterization of a 2-O-acetylglucomannan from *Dendrobium officinale* stem [J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339: 2219-2224.

[14] Liang J, Chen S, Chen J, et al. Therapeutic roles of polysaccharides from *Dendrobium Officinale* on colitis and its underlying mechanisms [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 185: 159-168.

[15] Liang J, Li H, Chen J, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharides alleviate colon tumorigenesis via restoring intestinal barrier function and enhancing anti-tumor immune response [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104417.

[16] Zhang GY, Nie SP, Huang XJ, et al. Study on *Dendrobium*

- officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan). 7. Improving effects on colonic health of mice [J]. J Agric Food Chem, 2016, 64: 2485-2491.
- [17] Huang X, Nie S, Cai H, et al. Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan): part IV. Immunomodulatory activity *in vivo* [J]. J Funct Foods, 2015, 15: 525-532.
- [18] Huang X, Nie S, Cai H, et al. Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan[®]): part VI. Protective effects against oxidative stress in immunosuppressed mice [J]. Food Res Int, 2015, 72: 168-173.
- [19] Xing X, Cui SW, Nie S, et al. Study on *Dendrobium officinale* O-acetyl-glucomannan (Dendronan[®]): part II. Fine structures of O-acetylated residues [J]. Carbohydr Polym, 2015, 117: 422-433.
- [20] Xie SZ, Liu B, Zhang DD, et al. Intestinal immunomodulating activity and structural characterization of a new polysaccharide from stems of *Dendrobium officinale* [J]. Food Funct, 2016, 7: 2789-2799.
- [21] Luo QL, Tang ZH, Zhang XF, et al. Chemical properties and antioxidant activity of a water-soluble polysaccharide from *Dendrobium officinale* [J]. Int J Biol Macromol, 2016, 89: 219-227.
- [22] OuYang Y, Ling P, Li L, et al. The effect and molecular mechanism of *Dendrobium candidum* polysaccharides on chronic atrophic gastritis in rats [J]. Chin J Comp Med (中国比较医学杂志), 2018, 28: 67-72, 78.
- [23] Long H, Wu R, Ma J, et al. Atrophy reversion effect of Tiepi Fengdou granule and its constituents on CAG model rats and its influences on PCNA, Bcl-2 proteins expressions in gastric tissue [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol (中国中医药科技), 2018, 25: 498-501.
- [24] Wu D, Jiang TT, Zhao Q, et al. The protection mechanism of polysaccharide from *Dendrobium officinale* on injury of human gastric epithelial cells GES-1 induced by aspirin [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2017, 33: 1479-1480.
- [25] Zeng Q, Ko CH, Siu WS, et al. Polysaccharides of *Dendrobium officinale* Kimura & Migo protect gastric mucosal cell against oxidative damage-induced apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 17: 214-224.
- [26] Xie TG, Lan BQ, Li YJ, et al. Spectrum-effect relationship analysis on stomach-nourishing effect of *dendrobium officinale* [J]. Guangxi Med J (广西医学), 2018, 40: 670-674, 680.
- [27] Liu ZL, Zhao P, Gao JX, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Dendrobium officinale* extract on DSS-induced ulcerative colitis model of mice [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2019, 28: 214-220.
- [28] Xie JL, Lin MB, Hou Q. Recent advances in the study of Nrf2 and inflammatory respiratory diseases [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2015, 50: 1080-1087.
- [29] Liu W, Guo WJ, Xu Q, et al. Advances in mechanisms for NLRP3 inflammasomes regulation [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2016, 51: 1505-1512.
- [30] Zhang SS, Tong W, Hu JL, et al. Immunomodulation of polysaccharide fractions from *Dendrobium officinale* and their effects on colon health of mice [J]. J Chin Institute Food Sci Technol (中国食品学报), 2019, 19: 14-21.
- [31] Li G, Song MF, Li YH, et al. Influence of polysaccharide from different *Dendrobium* on mice spleen immune functions [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学), 2012, 17: 1108-1111.
- [32] Li J, Zhang J, Ye Q, et al. Extracting and immune activity comparison of polysaccharides from *Dendrobium wardianum* and *Dendrobium officinale* [J]. J Chin Institute Food Sci Technol (中国食品学报), 2019, 19: 89-95.
- [33] Chen XX, Li Y, Yang XY, et al. Effect of *Dendrobium officinale* on proliferation of splenic lymphocytes in immunosuppressed mouse models [J]. Chin J Vet Med (中国兽医杂志), 2018, 54: 100-103.
- [34] Bao YF, Cheng ML, Bai YT, et al. *Dendrobium officinale* water extract attenuates DNA damage and inflammatory responses in human peripheral blood lymphocytes induced by PM_{2.5} [J]. Chin J Pharmacol Toxicol (中国药理学与毒理学杂志), 2018, 32: 449-454.
- [35] Tao S, Lei Z, Huang K, et al. Structural characterization and immunomodulatory activity of two novel polysaccharides derived from the stem of *Dendrobium officinale* Kimura et Migo [J]. J Funct Foods, 2019, 57: 121-134.
- [36] He TB, Huang YP, Yang L, et al. Structural characterization and immunomodulating activity of polysaccharide from *Dendrobium officinale* [J]. Int J Biol Macromol, 2016, 83: 34-41.
- [37] Xia L, Liu X, Guo H, et al. Partial characterization and immunomodulatory activity of polysaccharides from the stem of *Dendrobium officinale* (Tiepushihu) *in vitro* [J]. J Funct Foods, 2012, 4: 294-301.
- [38] Huang YP, He TB, Cuan XD, et al. 1,4- β -D-Glucomannan from *Dendrobium officinale* activates NF- κ B via TLR4 to regulate the immune response [J]. Molecules, 2018, 23: 2658.
- [39] Tan Q, Yuan Y, Wang D, et al. Effects of different extraction methods on polysaccharide from *Dendrobium candidum* and hypoglycemic effect *in vitro* [J]. Food Sci Technol (食品科技), 2019, 44: 202-206.
- [40] Chen YB, Song D, Wu J, et al. Improvement effects of *Dendrobium candidum* on insulin resistance in MKR mice and MIN6 cells [J]. J Jilin Univ (Med Edi) (吉林大学学报: 医学版), 2018, 44: 709-717.
- [41] Zhang BB, Liu WH, Li JF, et al. Effects of polysaccharides from *Dendrobium officinale* on expression of Bax and Bcl-2 in vascular endothelial cells induced by high sugar [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2015, 31: 64-70.
- [42] Pan LH, Li XF, Wang MN, et al. Comparison of hypoglycemic and antioxidative effects of polysaccharides from four different

- Dendrobium* species [J]. Int J Biol Macromol, 2014, 64: 420-427.
- [43] Wang K, Wang H, Liu Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide attenuates type 2 diabetes mellitus via the regulation of PI3K/Akt-mediated glycogen synthesis and glucose metabolism [J]. J Funct Foods, 2018, 40: 261-271.
- [44] Zhang Z, Zhang D, Dou M, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo attenuates diabetic cardiomyopathy through inhibiting oxidative stress, inflammation and fibrosis in streptozotocin-induced mice [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1350-1358.
- [45] Li JW, Li GW, Qin Y, et al. Effects of polysaccharides of *dendrobium candidum* on overexpression of inflammatory factors in diabetic rats with retinopathy [J]. China J Chin Ophthalmol (中国中医眼科杂志), 2016, 26: 7-11.
- [46] Li YJ, Wang H, Li QX. Regulation of polysaccharides on dendrobium on cell viability and the rates of apoptosis in rats retinal Müller cells cultured with high glucose [J]. Chin J Gerontol (中国老年学杂志), 2014, 34: 6683-6685.
- [47] Huang JX, Bao CY, Li J. Research progress of PI3K/Akt pathway in diabetic cardiomyopathy [J]. Chin Pharmacol Bull (中国药理学通报), 2019, 35: 1202-1205.
- [48] Zheng H, Pan L, Xu P, et al. An NMR-based metabolomic approach to unravel the preventive effect of water-soluble extract from *Dendrobium officinale* Kimura & Migo on streptozotocin-induced diabetes in mice [J]. Molecules, 2017, 22: 1543.
- [49] Zhao X, Dou M, Zhang Z, et al. Protective effect of *Dendrobium officinale* polysaccharides on H₂O₂-induced injury in H9c2 cardiomyocytes [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 72-78.
- [50] Zhang JY, Guo Y, Si JP, et al. A polysaccharide of *Dendrobium officinale* ameliorates H₂O₂-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. Int J Biol Macromol, 2017, 104: 1-10.
- [51] Liang J, Wu Y, Yuan H, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharides attenuate learning and memory disabilities via antioxidant and anti-inflammatory actions [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 126: 414-426.
- [52] Feng CZ, Cao L, Luo D, et al. *Dendrobium* polysaccharides attenuate cognitive impairment in senescence-accelerated mouse prone 8 mice via modulation of microglial activation [J]. Brain Res, 2019, 1704: 1-10.
- [53] Wu YY, Liang CY, Liu TT, et al. Protective roles and mechanisms of polysaccharides from *Dendrobium officinale* on natural aging-induced premature ovarian failure [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 953-960.
- [54] Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome [J]. Science, 2006, 312: 1355-1359.
- [55] Kaoutari A EI, Armougom F, Gordon JL, et al. The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota [J]. Nat Rev Microbiol, 2013, 11: 497-504.
- [56] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. Cell, 2016, 165: 1332-1345.
- [57] Rombeau JL, Kripke SA. Metabolic and intestinal effects of short-chain fatty acids [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1990, 14: 181S-185S.
- [58] Tan J, McKenzie C, Potamitis M, et al. The role of short-chain fatty acids in health and disease [J]. Adv Immunol, 2014, 121: 91-119.