中药多糖药代动力学研究方法与机制的最新进展

王雨晴[1], 王宝莲[2*], 王国成[1*]

(1. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 中国医学科学院 北京协和医学院, 药物研究所, 创新药临床前研发药代−药效关键技术北京市重点实验室, 消化健康国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 中药多糖 (traditional Chinese medicine polysaccharides, TCMPs) 药代动力学研究对阐明其药效物质基础至关重要, 核心挑战在于其口服生物利用度低与显著系统药效之间的矛盾。研究显示, TCMPs口服后血药浓度低, 其药效主要不依赖于原型吸收, 而是通过肠道菌群代谢产物及免疫调节等间接机制实现。TCMPs分布靶向肝、脾等器官, 经模式识别受体介导免疫调控; 代谢涉及宿主酶与菌群协同作用, 主要经粪便排泄。2026年丁侃团队首次证实特定类型的TCMPs (如1,3-和1,4-连接葡聚糖) 可通过网格蛋白/动力蛋白1/Rab5介导的内吞途径以完整大分子形式被吸收, 为理解其系统药效提供了直接证据。当前研究仍面临分析方法灵敏度不足等挑战, 未来高灵敏技术、多组学与人工智能的整合将推动该领域向精准化、系统化发展。

关键词: 中药多糖; 药代动力学; 低生物利用度; 多组学技术整合

中图分类号: R969 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2026)08-2930-10

Recent advances in analytical methods and mechanisms of pharmacokinetics of Chinese herbal polysaccharides

WANG Yu-qing[1], WANG Bao-lian[2*], WANG Guo-cheng[1*]

(*1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. State Key Laboratory of Digestive Health, Beijing Key Laboratory of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Key Technologies for Preclinical Development of Innovative Drugs, Department of Drug Metabolism, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*)

Abstract: Pharmacokinetic studies of traditional Chinese medicine polysaccharides (TCMPs) are essential for elucidating the material basis of their pharmacological effects. A central challenge in this field lies in the paradox between their low oral bioavailability and significant systemic efficacy. Research has demonstrated that TCMPs exhibit low plasma concentrations following oral administration, and their therapeutic effects are largely independent of direct prototype absorption, instead being mediated through indirect mechanisms such as gut microbiota-derived metabolites and immunomodulation. In terms of distribution, TCMPs selectively target organs rich in mononuclear phagocytes, such as the liver and spleen, where they engage pattern recognition receptors to initiate immune regulation. Their metabolism involves a synergistic action between host enzymes and gut microbiota, with fecal excretion serving as the primary elimination route. A groundbreaking study by Ding et al. has recently provided direct evidence that specific structural types of TCMPs, such as 1,3- and 1,4-linked glucans, can be absorbed as intact macromolecules *via* a clathrin/dynamin-1/Rab5-mediated endocytic pathway, offering a mechanistic explanation for their systemic efficacy. Current research continues to face challenges, including insufficient sensitivity of analytical methods and the complexity of metabolic networks. Future integration of highly sensitive analytical techniques, multi-omics approaches, and artificial intelligence will drive the field toward

收稿日期: 2026-03-16; 修回日期: 2026-05-08.

*通讯作者 E-mail: wangbaolian@imm.ac.cn; 8662384@qq.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2026-0288

more precise and systematic investigation, facilitating the clinical translation of TCMPs.

Key words: traditional Chinese medicine polysaccharides; pharmacokinetics; low bioavailability; multi-omics integration

中药多糖 (traditional Chinese medicine polysaccharides, TCMPs) 是一种高聚物, 是由许多相同或不同的单糖以α或β糖苷键所组成的化合物, 广泛分布于多种中药材中, 不仅包括黄芪、黄精、人参、丹参等根茎类药材, 也见于枸杞、山楂等果实类药材, 以及灵芝、茯苓、冬虫夏草等真菌类药材和部分藻类[1,2]。研究表明, TCMPs具有抗氧化、抗衰老、免疫调节、降血糖、降血脂、抗肿瘤及抗炎等多种生物活性[3]。因为TCMPs有良好的安全性和低毒性特征, 已在功能性化妆品、保健食品和药品领域获得广泛应用[4]。随着研究不断深入, TCMPs的研发重点正逐步从传统的提取纯化、结构鉴定和活性评价, 转向其在体内的药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 行为。药代动力学研究旨在阐明药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程 (absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME)。对TCMPs而言, PK的研究不仅有助于揭示其体内药效物质基础和作用机制, 也为后续的结构修饰、剂型设计和临床应用提供理论依据[5]。

尽管如此, TCMPs的药代动力学研究中始终存在一个关键问题: 口服后血药浓度极低, 难以用经典的药代动力学理论解释其明确的全身性药理活性。以黄芪多糖为例, 多项研究证实其口服生物利用度较低, 全身暴露水平有限, 但其在糖尿病、肿瘤等疾病模型中疗效依然确切[6-8]。这一“低暴露–高效应”的矛盾成为TCMPs科学阐释和临床转化的关键瓶颈。

近年来, 随着分析技术的进步和对肠道菌群认识的深入, 研究者逐渐认识到TCMPs可能通过“肠道菌群代谢–免疫调节”的间接通路发挥作用[9,10]。肠道菌群将TCMPs降解为短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 后者作为信号分子进入循环, 介导系统性抗炎、免疫调节等效应[11]。这一假说较好地解释了“低血药浓度”为何能产生“高药效”。2026年1月, 丁侃团队[12]的研究首次证实, 特定类型的TCMPs (如1,3-和1,4-连接葡聚糖) 能以完整大分子形式通过网格蛋白介导的内吞途径被肠道吸收。这一发现从分子层面为特定结构类型的口服多糖的系统药效提供了直接证据。

1 中药多糖的体内过程 (ADME) 特点与研究进展

TCMPs的ADME是其药代动力学研究的核心, 由于它们是大分子物质, 其ADME行为与小分子药物有显著差异, 呈现出独特且复杂的特性。

1.1 血药浓度

血药浓度–时间曲线是量化药物在体内暴露程度的黄金指标。然而, 对于TCMPs而言, 直接测定其原形在血液中的浓度面临巨大挑战。TCMPs本身缺乏发色团或荧光团, 且分子量大、结构不均一, 难以直接使用常规的紫外或荧光检测器进行高灵敏度分析。此外, 血浆中内源性糖类物质和蛋白质也会对其测定造成严重干扰。

通过采用荧光标记结合高效液相色谱 (HPLC) 或LC-MS/MS等技术研究发现, 口服TCMPs后其血药浓度通常很低, 达峰时间 (t_{max}) 明显延迟, 并且峰浓度 (C_{max}) 也低于小分子药物[6]。例如, 对荧光标记的黄芪多糖 (*Astragalus* polysaccharides, APS) 的研究表明, FITC或近红外荧光标记后可在血浆中检测到APS的浓度–时间曲线。以APS3a为例, 其在大鼠体内的t_{max}约为1.2 h, 随后呈现缓慢下降, 消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为7.61 h, 表明其在体内滞留时间比较长[7]。FITC标记的黄精多糖 (PSP) 在大鼠体内同样表现为C_{max}极低、t_{max}延迟且清除缓慢, 进一步证明多糖跨越肠屏障的效率低[8]。

尽管原形血药浓度很低, TCMPs在多种疾病模型中仍有明显的系统性药理活性, 对于极低的血药浓度却有显著的全身性药效, 目前主流假说认为TCMPs的系统性作用可能并非完全依赖于原形多糖的吸收入血, 而是通过其肠道代谢产物或间接调节机制实现的[9]。研究显示APS增加肝脏T1R2、α-gustducin、TRPM5表达, 激活肝脏甜味受体通路, 间接提升肠道胰高血糖素样肽-1 (glucagon-likepeptide-1, GLP-1) 分泌, 同时抑制TLR4/NF-κB炎症通路, 降低肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 水平, 改善胰岛素抵抗, 而非依赖血浆中大量原型多糖来调控血糖与代谢[10]; 天然植物多糖的综述也表明, 多糖在肠腔局部高暴露、系统原型暴露极低, 却仍能通过菌群代谢物及免疫调节产生“远端效应”[9]。这一假说将研究焦点从“血药浓度”转向“肠道–菌群–免疫轴”, 为理解TCMPs的作用机制提供了新视角。

TCMPs的药代动力学研究始终围绕“低暴露–高效应”这一核心矛盾展开。早期研究聚焦于描述血药

浓度的“低”与“慢”, 随后认识到间接机制的重要性, 但始终缺乏原型吸收的直接证据。

1.2 吸收机制: 特定结构多糖的内吞途径研究进展

口服吸收是TCMPs进入体循环需要克服的首要屏障, 也是决定其生物利用度的关键环节。由于TCMPs分子量较大 (通常超过10 kDa) 且亲水性强, 难以通过被动扩散跨越肠上皮细胞的脂质双分子层。胃肠道内的消化酶, 如淀粉酶和纤维素酶, 虽对β-葡聚糖等特殊结构多糖的水解能力有限, 但仍可能造成一定程度的结构降解。

TCMPs作为膳食纤维, 大部分无法在上消化道被吸收, 而是进入结肠, 作为肠道微生物的碳源。菌群分泌的各种糖苷水解酶能够将其降解为SCFAs, 如乙酸、丙酸和丁酸。这些SCFAs可以被肠上皮细胞主动吸收, 进入门静脉循环, 进而发挥系统性抗炎、免疫调节及降血脂等作用[11]。因此, 肠道菌群被认为是TCMPs发挥药效的“前体”环节。除菌群代谢途径外, 肠道黏膜免疫系统也参与了TCMPs的转运。肠道黏膜淋巴组织中的M细胞可特异性摄取并转运颗粒性抗原, 包括TCMPs。研究表明, 被M细胞摄取后, TCMPs主要被派尔集合淋巴结中的树突细胞、B细胞和巨噬细胞捕获, 进而促进IgA$^+$抗体分泌细胞 (antibody-secreting cell, ASC)、辅助性T细胞17 (T helper cell 17, Th17)、Th1/Th2等免疫细胞分化, 诱发局部分泌型免疫球蛋白A (secretory immunoglobulin A, sIgA) 与全身性免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) 应答, 启动黏膜免疫反应并可能进入系统循环[13]。尽管该途径对血药浓度贡献有限, 但可触发系统性免疫效应。此外, 部分体外研究表明, 小分子量TCMPs在Caco-2细胞模型中可能通过网格蛋白或小窝蛋白介导的内吞作用被摄取, 而分子量极小的寡糖片段则可能借助紧密连接的瞬时松弛实现渗透, 但该途径整体效率较低[14]。

2026年1月, 中国科学院上海药物研究所丁侃团队联合华中科技大学等[12]首次系统证实特定结构类型的天然多糖 (β-1,3-葡聚糖和α-1,4-葡聚糖) 能以完整大分子形式被肠道吸收; 综合运用多种标记策略 (^{99m}Tc、^{3}H和Cy5.5) 发现, 此类结构的多糖口服后以完整大分子形式进入血液循环及肝、肾等器官, 其肠道摄取依赖于网格蛋白/动力蛋白1/Rab5介导的内吞途径, 并定位于早期内含体等细胞器; 通过构建三种基因敲除小鼠模型, 为内吞机制提供了遗传学层面的直接证据; 此外, 还发现不同结构多糖可被特定受体识别: Dectin-1识别β-1,3-葡聚糖, 骨形态发生蛋白受体ⅠA型 (bone morphogenetic protein receptor type IA, BMPRIA) 识别α-1,4-葡聚糖, 且摄取过程受wnt/β-catenin及NF-κB信号通路调控, 表明特定结构类型天然多糖的肠道摄取是通用内吞机制与特异性受体识别相结合、受多信号通路调控的复杂精细过程。

上述发现不仅从分子机制上解释了为何一些特定结构的口服多糖类药物能够起效, 为临床长期使用的口服多糖类药物提供了药代动力学上的理论支撑, 也为未来口服多糖类创新药物的研发奠定了理论基础。需要强调的是, 该研究仅针对1,3-和1,4-连接葡聚糖, 不同类型TCMPs的吸收机制可能存在结构依赖性差异, 需进一步研究验证。

1.3 分布特征: 免疫器官靶向与PRR识别机制

在确认特定结构的TCMPs可通过特定途径被机体吸收的前提下, 揭示其进入体循环后的组织分布规律, 对于全面理解其药代动力学特征、进而阐释其药理作用的物质基础至关重要。TCMPs在体内的分布具有明显的组织靶向性, 主要富集于肝、脾、肾等单核吞噬系统 (mononuclear phagocyte system, MPS) 丰富的器官。

这些器官中的免疫细胞表面表达多种模式识别受体 (PRRs), 包括清道夫受体、补体受体及TLRs, 可识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), 并介导内吞及下游信号转导。清道夫受体作为一类膜结合型PRR, 可与TLR等受体协同作用, 对多种微生物多糖、糖脂等多阴离子配体进行结合、内吞和清除, 是连接先天与适应性免疫的重要分子[15]。近年研究表明, TCMPs多以高分子形式存在, 虽难以直接穿透细胞膜, 但可作为类PAMP结构被TLR2、TLR4、Dectin-1等PRRs识别, 进而激活MAPK/NF-κB等信号通路, 促进巨噬细胞释放NO、TNF-α、IL-6等细胞因子, 发挥免疫调节作用[16,17]。霍山石斛多糖可通过直接结合TLR4激活RAW264.7巨噬细胞, 证实“多糖–PRR”识别是其靶向免疫系统的重要分子机制[18]。例如, 荧光标记的枸杞多糖口服后主要分布于肝、脾、肾等富含网状内皮系统的器官[19]; 荧光标记的黄精多糖在静脉给药后亦快速分布于肝、脾、肺等MPS器官[8]。

TCMPs的分布具有明确的免疫器官靶向性, 其分子基础在于免疫细胞表面PRRs对多糖的识别。这一特征不仅解释了TCMPs的免疫调节活性来源, 也为理解“低血药浓度–显著药效”提供了另一维度的解释。

1.4 代谢途径: 宿主酶与肠道菌群的协同作用

TCMPs作为结构多样的天然高分子多糖, 其体内代谢涉及宿主酶系统与肠道菌群的共同作用。部分含β-1,4-糖苷键的多糖在血液循环及组织中可被内源性糖苷酶降解, 血清及体液中广泛分布的溶菌酶能特异

性水解其β-1,4-糖苷键, 使其分子量逐步降低; 此外, 细胞外基质中的透明质酸酶可特异性切割透明质酸等酸性多糖的β-1,4连接[20,21]。肠道菌群是实现TCMPs彻底代谢的关键途径, 该过程主要分为两步: 首先是拟杆菌属等优势菌通过多糖利用位点水解多糖, 释放单糖和寡糖; 随后这些产物被双歧杆菌和乳杆菌等益生菌进一步发酵, 产生乙酸、丙酸、丁酸等SCFAs, 形成典型的交叉喂养网络, 从而调节菌群结构并发挥益生元效应[22]。研究显示, 牛大力根部多糖可促进有益菌增殖并提高SCFA水平, 黄精多糖则在体外促进益生菌生长并抑制致病菌, 体现了该代谢路径对维持肠道稳态的重要作用[23,24]。

近年研究进一步揭示, TCMPs的代谢产物本身具有药理活性。SCFAs不仅是能量底物, 还作为信号分子通过G蛋白偶联受体 (GPR41/43) 和组蛋白去乙酰化酶抑制发挥抗炎作用[25]。2023年研究采用非靶向代谢组学联合16S rRNA测序分析发现, 黄芪多糖可显著逆转与能量代谢、氨基酸代谢相关的一系列差异代谢物, 同时改善慢性疲劳综合征模型小鼠的肠道菌群结构[26]。这为"低暴露–高效应"提供了新的解释: 系统药效可能部分由活性代谢产物所介导[27]。

1.5 排泄途径: 粪便为主的多途径清除

TCMPs的体内排泄途径与其分子量、构象及带电性质密切相关。现有研究和多糖药代综述普遍认为, 大分子多糖主要以粪便形式排出体外, 而经肾脏和胆汁排泄的多为已被降解的小分子片段或其代谢产物。

对于分子量通常在10～100 kDa甚至更高的原型, 经肾小球直接排泄的比例极低, 尿液中通常难以检出。荧光标记枸杞多糖的药代研究表明, 口服后尿液中几乎没有信号, 而粪便中则可以回收到较高比例的荧光标记物, 证实肾脏并非此类大分子多糖的主要排泄途径[19]。

肝脏是TCMPs分布和摄取的关键器官之一, 其中位于肝窦的Kupffer细胞可高效识别并吞噬循环中的多糖大分子。尽管目前对TCMPs胆汁排泄的直接定量研究仍较少, 但已有证据提示其可能通过两条途径参与胆汁排出: 一方面, 大分子或带负电荷的多糖在肝脏中被摄取后, 部分可经胆汁排入十二指肠, 再次进入肠道参与后续代谢或排泄; 另一方面, 可溶性膳食纤维与植物多糖能结合胆盐、增加胆汁酸的粪便排出, 进而调节胆汁酸的肠-肝循环及胆固醇代谢[28,29]。因此, 可推测胆汁排泄是TCMPs及其大分子代谢片段由肝脏重返肠道的重要途径, 并可能通过效率有限的"肝–肠–肝"循环延长其在体内的滞留时间[30]。

目前已报道的TCMPs体内药代动力学研究一致表明, 粪便排泄是大分子多糖在体内最主要且明确的清除途径。无论口服或静脉给药, 绝大部分或其部分降解产物最终经粪便排出。除枸杞多糖外, 其他多糖也表现出类似趋势, 静脉给予黄精多糖后, 其荧光信号虽在肝、脾等MPS器官富集, 但尿液浓度极低, 主要经胆汁或肠道转运返回消化道, 最终由粪便排泄[8]。类似地, 海藻来源的多酚–多糖复合物在小鼠体内的研究也显示, 其荧光信号在肝、肠及粪便中显著积累, 同样支持"肝脏摄取→胆汁排泄→粪便清除"的路径[31]。

综上所述, TCMPs的排泄具有如下共性特征: 首先原型大分子多糖通过肾小球滤过的比例极低, 肾脏排泄主要针对已被充分降解的小分子片段或寡糖; 其次是大分子多糖或其较大代谢片段可部分经胆汁排泄重新进入肠道; 最后是粪便排泄是最主要的清除途径, 包括未被吸收的原型多糖、部分降解残余以及经胆汁排泄回肠道的成分。这一排泄特征与TCMPs的"肠道–菌群–肝"轴代谢模式高度一致。

2 多糖药代动力学研究方法

2.1 传统药效学标记法

药效学标记法是最早的研究方法, 通过测定TCMPs给药后不同时间点的药效学指标 (如免疫器官指数、细胞因子水平、生化指标等), 以药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 的变化来间接反推其在体内的动力学过程。许多研究通过监测PD指标的时序变化, 间接反映体内过程。将黄芪多糖按分子量分级后给予免疫抑制小鼠, 在不同时间点检测胸腺/脾指数、淋巴细胞增殖及血清IL-2、IFN-γ等免疫指标, 以此评价各组分免疫调节作用的时间依赖性[32]。灵芝多糖肽的研究亦通过测定固定时间点的器官指数、细胞因子及代谢组学变化, 从"功能恢复"角度推断其作用进程[33]。

近年来, 随着系统生物学技术的发展, 药效学评估正从单一指标向动态免疫谱分析演进。采用流式细胞术检测免疫细胞亚群 [如髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞 (regulatory T cells, Treg)、$CD4^+$/$CD8^+$T细胞] 动态变化, 提升了药效学标记的时间分辨率和细胞特异性。例如, 利用F4/80、CD11b、Ly6G/Ly6C等标记面板动态分析灰树花多糖对肿瘤微环境中髓源性抑制细胞的时序影响[34]; 通过流式细胞术监测黄芪多糖对T细胞亚群 ($CD4^+$、$CD8^+$、Treg) 及免疫检查点程序性死亡受体1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达的动态调节[35]。

这些药效学标记法的优势在于无需复杂标记、可直接关联药效, 能够反映TCMPs的"功能时间窗"和药

效持续时间。但因缺乏对原型及其代谢产物的直接定量, 无法区分药效物质来源, 也不能获取血药浓度−时间曲线下面积 (AUC)、C_{max}等经典药代参数, 仅能提供定性或半定量的时间−效应关系, 难以支撑严格的PK-PD建模。

2.2 示踪技术—放射性标记与荧光标记策略

2.2.1 放射性同位素标记法 放射性同位素标记法是研究大分子药物体内命运的“金标准”方法之一。常用同位素有^{3}H (氚) 和^{14}C (碳-14), 也有部分研究尝试使用^{99m}Tc、^{111}In等金属核素。通常通过化学方法将同位素标记在糖环或其侧链上, 或者在发酵/生物合成过程中引入放射性底物, 从而获得整体放射性标记的多糖[36]。借助液体闪烁计数 (liquid scintillation counting, LSC)、全身放射自显影等技术, 可以在极低剂量下定量血药浓度, 并精确描绘组织分布、排泄回收率和质量平衡; 进一步与薄层色谱、HPLC联用, 还可初步分离并定量原形药物及其代谢产物, 从而实现对体内ADME过程的全面示踪[37]。

有研究采用氚交换法制备了^{3}H标记的海胆卵多糖 (^{3}H-SEP), 经薄层色谱验证其放射化学纯度超过97%, 并建立了基于LSC的定量方法。药代动力学研究显示, 静脉给药后^{3}H-SEP在血浆中分布迅速, 但消除半衰期较长, 且其AUC、$t_{1/2}$、清除率 (clearance, CL) 等参数在考察剂量范围内呈近线性关系[38]。2026年丁侃团队的研究中, 也采用了^{99m}Tc和^{3}H标记策略, 通过不同原理的示踪技术相互印证, 为特定结构多糖的口服吸收提供了独立且可靠的证据[12]。

近年来, 稳定同位素标记 (如^{13}C) 结合高分辨质谱技术逐渐应用于多糖代谢示踪, 可在不破坏分子结构的前提下追踪代谢路径。放射性标记的优势是灵敏度极高, 可进行质量平衡研究。但是该方法也存在一定的局限性, 标记可能轻微改变分子的化学性质, 标记键可能在体内代谢过程中断裂, 导致示踪原子不代表原药物分子且操作需要特殊防护和资质, 废物处理困难, 成本高昂。

2.2.2 荧光标记与活体成像 荧光标记是目前应用最广泛的方法之一。通过化学键合将异硫氰酸荧光素酯 (fluorescein 5-isothiocyanate, FITC)、花菁染料5.5 (sulfo-cyanine5.5, Cy5.5) 或IRDye等荧光染料与多糖分子连接, 可实现荧光标记。利用小动物活体成像系统 (*in vivo* imaging system, IVIS), 可以实现实时、可视、无创地追踪动物体内的吸收、分布和排泄动态。

对枸杞多糖进行FITC预标记, 建立了组织样品中荧光标记的枸杞多糖的定量分析方法 (线性范围0～25 μg·mL^{-1}, R > 0.99), 研究发现, 枸杞多糖口服后主要分布于肝、脾、肾等富含网状内皮系统的器官, 大部分仍留在肠道并经粪便排出, 尿排泄较少[19]。黄精多糖同样通过荧光标记方式研究药代特征, 结果显示其在静脉或腹腔给药后快速分布于肺、肝、肾等组织[8]。甘草多糖采用5-DTAF (可见光荧光) 和Cy7 (近红外荧光) 双重标记, 实现了体外定量和体内成像的双重目的[15]。天麻钩藤饮多糖采用Cy5.5和FITC标记, 近红外成像显示口服后在小肠吸收并分布于肝、肾[39]。

荧光标记的优势在于高灵敏度、选择性好、操作安全、无辐射, 可实现活体成像; 局限在于标记过程可能改变多糖天然构象, 标记稳定性需验证, 且荧光信号受组织深度影响。

2.3 直接定量法—LC-MS/MS

由于TCMPs本身无紫外吸收, 在进行成分分析时通常先水解成单糖, 再通过HPLC、HPLC-MS等手段测定[40]。对于有特征性结构片段或降解后能产生特征性寡糖/单糖的, 可以利用LC-MS/MS进行高选择性、高灵敏度的定性和定量分析。

通过建立LC-MS/MS方法, 精准测定血浆中候选多糖 (如硫酸乙酰肝素六糖) 在1～32 μg·mL^{-1}内浓度, 构建血药浓度−时间曲线; 还能定量组织中多糖的分布, 如肝损伤小鼠肝脏该多糖升至294 ± 54 ng·mg^{-1}, 较健康小鼠高37%, 肺肾组织无差异, 并且借^{13}C标记校准物校正提取损失。此外通过酶解或酸解将多糖降解为特征性片段, LC-MS/MS能够动态追踪其结构变化, 如监测硫酸乙酰肝素中6-*O*-硫酸化修饰的上调, 或分析复杂多糖中44种糖苷键及7种单糖的组成变化, 从而揭示多糖在体内的代谢修饰规律[41]。针对特定的多糖降解片段或标记多糖, 采用多反应监测 (MRM), 通过精确设定前体离子与特征碎片离子, 实现目标组分与基质杂质的高效分离, 解决色谱峰重叠问题, 以保证PK分析的特异性[42]。

LC-MS/MS的优势在于特异性强、灵敏度高, 可区分原型与代谢物; 局限在于依赖特征片段的结构解析, 对复杂多糖的全面表征仍有困难, 且样品前处理复杂[27]。

2.4 系统生物学法—多组学整合策略

传统的药代动力学研究多聚焦于药物在体内的浓度随时间变化, 而对于TCMPs这类以“宿主−肠道菌群−代谢物”三者交互为核心的大分子干预手段而言, 单一组学往往难以全面揭示其作用机制。近年来, 越来越多的研究开始采用“微生物组学+代谢组学”等多组学整合策略, 在动物模型和临床人群中系统解析的药效基础[25], 为解析TCMPs的复杂作用机制提供了新的视角。

通过分析给药后血液、尿液或粪便中内源性代谢物的变化, 可识别与药效相关的生物标志物, 并将其与PK/PD特征进行关联, 从而在代谢层面揭示TCMPs的作用规律。在复杂因素诱导的慢性疲劳综合征小鼠模型中, 采用非靶向代谢组学联合16S rRNA测序分析APS干预前后肠道菌群和粪便代谢物的变化, 结果显示APS可显著逆转与能量代谢、氨基酸代谢相关的一系列差异代谢物, 同时能够改善疲劳行为学和炎症指标[26]。这提示APS的系统效应与其调节菌群–代谢轴密切相关。在枸杞多糖 (*Lycium barbarum* polysaccharide, LBP) 的研究中, 通过血清代谢组学与16S rRNA测序, 系统评估了LBP对高脂饮食大鼠代谢表型和菌群结构的影响, 结果表明LBP能显著调节脂质和胆汁酸代谢相关通路, 并通过相关性网络将特定代谢物、关键菌属与血脂、肝功能等表型指标关联起来, 构建了较为完整的“多糖–菌群–血清代谢–代谢综合征表型”链条[43]。在“紫锥菊提取物+黄芪多糖”的联合干预研究中, 采用16S rRNA测序联合LC-MS代谢组学, 构建了菌群属、关键代谢物与免疫指标之间的相关网络, 证明组合干预可通过调节特定菌群和代谢通路发挥免疫调节作用[44]。

上述研究表明, 将PK数据与微生物组、代谢组学数据相结合, 有助于系统揭示“药物–菌群–宿主代谢–药效”之间的多层级调控网络, 为从整合生物学角度理解TCMPs的作用机制提供了可行路径。多组学整合的优势在于系统揭示“宿主–菌群–药物”相互作用网络, 与TCMPs的多靶点特性高度契合; 局限在于数据维度高, 因果关联验证困难, 并且需要生物信息学的支撑。

2.5 研究方法的选择策略

为了系统评估不同研究方法在TCMPs药代动力学研究中的适用性, 本文从技术原理、核心优势、主要局限和适用场景四个维度, 对各类研究方法进行了比较。具体如表1。

传统药效学标记法适用于研究的早期阶段。当对某多糖的活性尚不明确时, 通过药效学指标的时间变化, 可快速判断其是否具有开发价值以及药效的持续时间。示踪法 (包括放射性标记和荧光标记) 是分布和排泄研究的首选。放射性标记提供最准确的定量数据, 荧光标记实现动态可视化, 二者常结合使用。丁侃团队[12]的研究综合运用^{99m}Tc、^{3}H和Cy5.5三种标记策略, 为多糖口服吸收提供了相互印证的独立证据。直接定量法 (LC-MS/MS) 适用于需要精准定量PK参数的场景。当研究进入候选药物阶段, 需要获得AUC、C_{max}、$t_{1/2}$等参数用于临床前评价时, LC-MS/MS是不可或缺的工具。系统生物学法 (多组学整合) 适用于机制深度解析。当需要回答“多糖如何通过菌群发挥作用”和“菌群变化如何影响药效”等系统性问题时, 多组学整合是当前最有力的工具。如图1所示, 研究方法与技术的选择应紧密围绕研究目的展开。

3 影响多糖药代动力学的因素

3.1 多糖的自身物理化学性质

TCMPs的体内过程受多种因素影响, 理解这些因素对于指导其开发和临床应用至关重要。① 不同的多糖分子量与分子尺寸也不相同。分子量越小, 越容易被肠道菌群降解、被肠上皮细胞摄取、在组织中渗透扩散, 以及经肾脏排泄。通常, 分子量低于50 kDa的片段更易被吸收[45]。丁侃团队的研究证实, 不同分子量、不同连接方式的多糖均可被内吞途径摄取, 但摄取效率存在差异[12]。② 高水溶性是发挥活性的基础, 但高黏度可能会延缓其在胃肠道的扩散和与菌群/细胞的接触, 从而影响吸收速率[46]。③ 不同的糖苷键 (如α-1,4、β-1,3/1,6) 对哺乳动物酶和细菌酶的敏感性不同。例如, β-葡聚糖因其特殊的β-1,3/1,6结构而具有优异的免疫活性, 且能抵抗上消化道消化[47]。④ 多糖的链构象 (如三股螺旋) 对其生物活性至关重要, 同时也可能影响其被酶识别和降解的难易程度, 相反, 柔性随机卷曲链更易被酶切割[48]。丁侃团队[12]的研究发现, 不同连接方式 (α-1,4和β-1,3) 的多糖均可被内吞途径摄取, 但可能被不同受体识别—dectin-1识别β-1,

Table 1 Comparison of analytical methods for polysaccharide pharmacokinetics

Method category	Representative technique	Key advantage	Major limitation	Applicable scenario
Indirect assessment method	Pharmacodynamic markers	Direct efficacy correlation; simple	No PK parameters; qualitative	Preliminary screening
Tracing technology	Radioactive labeling (^{3}H, ^{14}C, ^{99m}Tc); fluorescent labeling (FITC, Cy5.5, Rhodamine B)	High sensitivity; mass balance; gold standard	Label stability/alteration; special facility requirements	ADME tracing; tissue distribution; excretion
Direct quantitative method	LC-MS/MS; MRM	Specific; sensitive; distinguishes metabolites	Requires fragments; complex prep	PK parameters; blood/tissue quantification
Systematic analysis method	Multi-omics integration	Reveals network mechanisms; multi-target fit	High-dim data; causal validation difficult	Mechanism dissection; "microbiota-metabolism-phenotype"

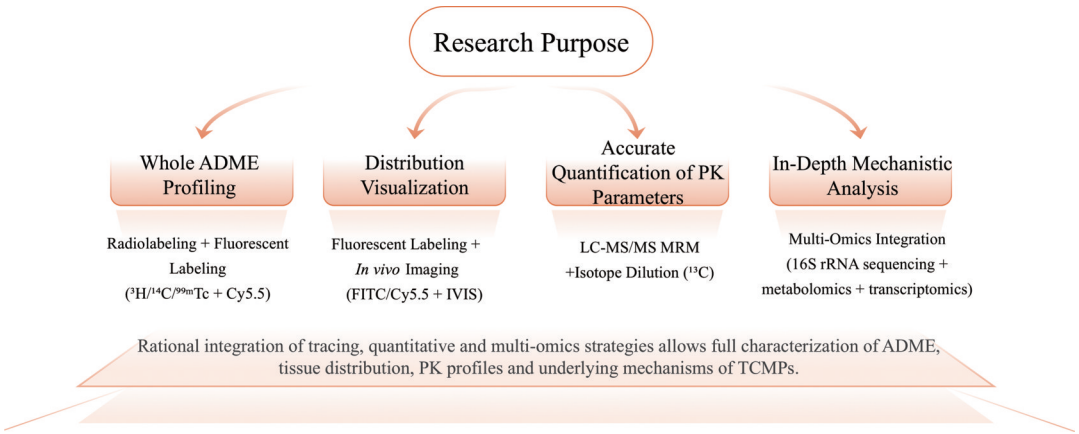


Figure 1 Research method selection for traditional Chinese medicine polysaccharides (TCMPs)

3-葡聚糖, BMPRIA 识别 α-1,4-葡聚糖。⑤ 对进行硫酸化、羧甲基化、磷酸化或硒化等修饰, 可以显著改变其电荷、溶解度、空间构象以及对酶和受体的亲和力, 进而深刻影响其 ADME 特性。

3.2 给药方案与剂型因素

TCMPs 常见的给药途径是口服、静脉注射和腹腔注射。口服给药最常用, 但存在吸收屏障, 生物利用度低的问题。静脉注射可绕过吸收屏障, 生物利用度 100%, 可直接研究分布、代谢和排泄, 但可能引发免疫反应。腹腔注射直接吸收进入门静脉, 部分还可以模拟口服后的肝脏首过效应。甘草多糖的研究对比了口服和静脉给药的药代差异: 口服后 t_{max} 为 1.0 ± 0.61 h, 生物半衰期 $t_{1/2}$ 长达 26.4 ± 7.72 h; 静脉给药后呈现快速分布和双相消除特征; 黄精多糖的研究同样对比了口服和腹腔给药的药代特征, 两者均符合二室模型[14,15]。

多糖的剂型也会产生一定的影响。比如纳米递送系统, 将包裹在脂质体、聚合物纳米粒或壳聚糖纳米粒中, 可以保护其免遭降解, 促进其通过 M 细胞或上皮细胞的摄取, 提高口服生物利用度。如三甲基壳聚糖改性后形成的纳米粒在小鼠肠道中表现出增强的黏附和渗透特性, 口服生物利用度提升至 16%[49]; 此外多糖作为益生元与特定益生菌的组合能够形成“协同增效”体系, 不仅能为益生菌增殖提供专一性营养底物, 还能通过形成物理屏障增强菌体对消化道环境的耐受性, 从而更有效地提升 SCFAs 的产量, 并强化其对肠道免疫的调节功能[50]。

3.3 机体因素

肠道菌群状态是导致个体间 PK 差异的最重要因素之一。不同个体、不同种族、不同饮食背景的人群, 其肠道菌群的组成和功能存在巨大差异, 这将直接导致代谢速率和代谢产物的不同, 从而产生个体化药效反应[51]。

此外病理状态下肠道屏障与菌群改变对 TCMPs 吸收代谢也会产生影响。例如, 糖尿病等病理状态下, 肠道菌群失调与屏障受损相互作用, 显著影响 TCMPs 吸收代谢。病理状态下有益菌减少、致病菌及产促炎代谢物菌群增多; 屏障被破坏, 通透性升高、黏液层变薄。吸收方面, 透性增加虽然可能加速被动转运, 但炎症会抑制相关转运蛋白功能, 且小肠菌群失调可致提前降解, 均影响其靶部位有效浓度。代谢上, 菌群酶谱失衡导致 TCMPs 降解不完全, 活性产物减少且吸收紊乱。此外, 全身性炎症可能下调作用靶点, 胆汁酸代谢异常亦干扰其相关通路, 共同削弱其生物活性[52]。

3.4 药物相互作用

在中药复方或临床联合用药中, 可能与其他成分发生相互作用。黄酮、生物碱等成分可能影响胃肠道运动或菌群活性, 从而间接影响的代谢, 中药中的多糖、黄酮、生物碱等共同作用于肠道菌群, 而菌群又反过来影响这些成分的代谢和体内暴露。研究表明, 鱼腥草多糖与黄酮组合在高脂饮食大鼠中表现出协同降脂和协同调节肠道菌群作用, 相比单用任一成分, 对菌群结构和脂质代谢通路的影响更显著[53]。

TCMPs 作为免疫调节剂, 可能影响肝脏药物代谢酶, 比如细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 的活性, 从而影响合用药物的代谢。在炎症状态下, 黄芪多糖通过调节肠道菌群与肝脏代谢, 增强抗真菌药伏立康唑的代谢、减轻其肝毒性[54]。这为多糖作为“药代增效剂”的应用提供了新思路。

TCMPs 的药代动力学受多糖自身结构、制剂因素、机体状态和药物相互作用的共同影响。2026 年内吞机制的阐明, 为理解这些影响因素提供了新的分子框架, 未来的研究可从调控内吞通路入手, 探索提高多糖口服生物利用度的新策略。

4 挑战与展望

尽管TCMPs凭借优良的生物相容性和多样的药理活性, 在医药领域展现出广阔应用前景, 但当前其研究与开发仍面临多重核心挑战。在分析技术层面, 生物样品中TCMPs浓度本就偏低, 加之复杂基质的强干扰, 使得现有分析方法的检测效能受限, 近年来, 激光解吸/电离–飞行时间质谱 (LDI-TOF MS) 结合新型衍生化探针技术, 以及LC-MS联用技术在多糖结构指纹图谱分析中的应用, 为复杂生物基质中多糖的精准检测提供了新思路[55]。然而, 这些方法在TCMPs体内的动态监测中仍需进一步优化完善。在代谢机制层面, 其体内代谢过程并非单一途径, 而是涉及宿主酶与肠道微生物的协同作用。研究表明, 口服TCMPs可在肠道局部发挥抗炎、抗氧化、调节肠道菌群及免疫调节等药理作用, 同时通过调控肠道菌群及其代谢产物产生全身性效应, 如抗肿瘤和免疫系统调节[27]。这种复杂的代谢网络尚未被完全解析。在构效关系层面, 多糖的生物活性与其单糖组成、分子量、糖苷键连接方式及特定结构修饰密切相关, 但目前缺乏系统且深入的研究。以铁皮石斛多糖为例, 不同分子量和单糖比例的多糖组分展现出差异化的药理活性[56]。明确构效关系的缺失直接制约了其定向设计与高效开发。不仅如此, 在质量控制层面, 来源广泛且天然结构具有显著的不均一性, 导致产品批次间差异突出, 这也为其标准化研究与质量控制工作带来了巨大难度。

基于目前研究, 虽然存在诸多挑战, 但在未来TCMPs的研究将朝着更精准、系统、高效的方向迈进, 充分释放其在医药领域的应用潜力。在分析方法层面, 高灵敏与高特异性分析技术 (如单分子检测、成像质谱等) 的创新与成熟应用, 显著提升了复杂生物基质中目标物的定性与定量准确性, 为阐释其体内过程提供可靠数据支撑; 在机制解析层面, 多组学技术与人工智能算法的深度融合, 将推动TCMPs药代动力学预测模型的系统化构建; 对“多糖–菌群–宿主”互作机制的深入挖掘, 将揭示复杂的代谢调控机制。例如, 肉苁蓉多糖可通过调节肠道菌群增加SCFAs的产生, 进而改善口服活性成分的低生物利用度[57]。在应用转化层面, 通过结构修饰与新型递送系统的持续优化, 可显著改善TCMPs的口服生物利用度与组织靶向性。基于多糖的纳米载体系统 (包括纳米颗粒、纳米胶束、纳米囊泡及复合纳米载体) 在口服递送中展现出优异的生物相容性、控释性能及靶向递送能力, 为蛋白质/多肽类药物及多糖自身的递送提供了高效解决方案[58]。特别是通过淋巴途径吸收的多糖修饰脂质体系统, 可绕过肝脏首过代谢, 显著提高系统生物利用度[59]。这些策略有助于实现TCMPs活性的精准调控, 为临床治疗提供更多选择。

5 总结

TCMPs作为一类重要的天然活性大分子, 其药代动力学研究虽面临诸多挑战, 但随着分析技术的进步和多学科交叉融合, 正逐步从描述性研究向机制性、系统性研究转变。2026年肠道内吞机制的突破性发现, 为部分天然多糖以完整大分子形式经内吞途径吸收提供了强有力证据, 标志着对多糖吸收机制的认识进入新阶段。未来, 通过深入解析的ADME特性及其与机体互作机制, 并结合多组学整合、人工智能预测及新型递送系统等策略, 有望实现TCMPs的精准调控与临床转化, 推动其在医药领域的创新应用。

作者贡献: 王雨晴进行综述文献的资料搜集及撰写; 王宝莲、王国成提供学术指导。

利益冲突: 无利益冲突。

References

[1] Shi Y, Ma P. Pharmacological effects of *Astragalus* polysaccharides in treating neurodegenerative diseases [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1449101.

[2] Bai C, Su F, Zhang W, et al. A systematic review on the research progress on polysaccharides from fungal traditional Chinese medicine [J]. Molecules, 2023, 28: 6816.

[3] Mu S, Yang W, Huang G. Antioxidant activities and mechanisms of polysaccharides [J]. Chem Biol Drug Des, 2021, 97: 628-632.

[4] Xue H, Li P, Bian J, et al. Extraction, purification, structure, modification, and biological activity of traditional Chinese medicine polysaccharides: A review [J]. Front Nutr, 2022, 9: 1005181.

[5] Xiao QH, Wang YF, Cao W. Advances in the metabolism, pharmacological targets, and structure-activity relationship of the polysaccharides from Chinese herbal medicines [J]. Mod Chin Med (中国现代中药), 2023, 25: 2027-2036.

[6] Wang XH, Li PX, Gong TT, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of fluorescent-labeled *Astragalus* polysaccharides in mice [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2025, 50: 1959-1968.

[7] Wu X, Xu Y, Zhu D, et al. Oral absorption mechanisms of *Astragalus* polysaccharides and potential as an excipient to increase the absorption of flavonoids [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 330: 147977.

[8] Bi J, Zhao C, Jin W, et al. Study on pharmacokinetics and tissue distribution of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide in rats by fluorescence labeling [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 215: 541-549.

[9] Chen Y, Li H, Lai F, et al. The influence and mechanisms of

natural plant polysaccharides on intestinal microbiota-mediated metabolic disorders [J]. Foods, 2024, 13: 3882.

[10] Luo MJ, Wang Y, Chen SY, et al. *Astragalus* polysaccharides alleviate type 2 diabetic rats by reversing the expressions of sweet taste receptors and genes related to glycolipid metabolism in liver [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 916603.

[11] Zhang D, Liu J, Cheng H, et al. Interactions between polysaccharides and gut microbiota: A metabolomic and microbial review [J]. Food Res Int, 2022, 160: 111653.

[12] Liao W, Cao D, Wang Y, et al. 1,3- and 1,4-Linked polysaccharides uptake in intestinal cells relies on clathrin/dynamin 1/Rab5-dependent endocytosis [J]. Nat Commun, 2026, 17: 1831.

[13] Chen LH, Lin ZB, Li WD. *Ganoderma lucidum* polysaccharides reduce methotrexate-induced small intestinal damage in mice *via* induction of epithelial cell proliferation and migration [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32: 1505-1512.

[14] Wubuli A, Chai J, Liu H, et al. *In vivo* pharmacokinetics of *Glycyrrhiza uralensis* polysaccharides [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1431221.

[15] Taban Q, Mumtaz PT, Masoodi KZ, et al. Scavenger receptors in host defense: From functional aspects to mode of action [J]. Cell Commun Signal, 2022, 20: 2.

[16] Wang Y, Wang L, Zhang H, et al. Immunostimulatory effects mechanism of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* on RAW 264.7 cells through activating the TLR/MAPK/NF-*κ*B signaling pathway [J]. Sci Rep, 2025, 15: 13440.

[17] Yu Y, Zhu H, Shen M, et al. Sulfated *Cyclocarya paliurus* polysaccharides exert immunomodulatory potential on macrophages *via* Toll-like receptor 4 mediated MAPK/NF-*κ*B signaling pathways [J]. Food Sci Hum Wellness, 2024, 13: 115-123.

[18] Xie SZ, Hao R, Zha XQ, et al. Polysaccharide of *Dendrobium huoshanense* activates macrophages *via* toll-like receptor 4-mediated signaling pathways [J]. Carbohydr Polym, 2016, 146: 292-300.

[19] Xia H, Yang C, Zhou B, et al. Pharmacokinetics and excretion study of *Lycium barbarum* polysaccharides in rats by FITC-Fluorescence labeling [J]. Foods, 2021, 10: 2851.

[20] Triggs-Raine B, Salo TJ, Zhang H, et al. Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96: 6296-6300.

[21] Isman F, Kucur M, Tanriverdi T, et al. Serum hyaluronidase levels in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. Singapore Med J, 2008, 49: 405-409.

[22] Culp EJ, Goodman AL. Cross-feeding in the gut microbiome: Ecology and mechanisms [J]. Cell Host Microbe, 2023, 31: 485-499.

[23] Chen X, Sun W, Xu B, et al. Polysaccharides from the roots of *Millettia speciosa* champ modulate gut health and ameliorate cyclophosphamide-induced intestinal injury and immunosuppression [J]. Front Immunol, 2021, 12: 766296.

[24] Gao Y, Xiao Y, Yu L, et al. *In vitro* gastrointestinal digestion of *Polyonatum cyrtonema* polysaccharides and impact on intestinal flora [J]. J Food Biochem, 2024, 2024: 8859312.

[25] Cheatham SM, Rehman Z, Arastonejad M, et al. Butyrate prevents chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity and microbial dysbiosis [J]. Sci Rep, 2025, 16: 785.

[26] Wei X, Xin J, Chen W, et al. *Astragalus* polysaccharide ameliorated complex factor-induced chronic fatigue syndrome by modulating the gut microbiota and metabolites in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114862.

[27] Ye D, Zhao Q, Ding D, et al. Preclinical pharmacokinetics-related pharmacological effects of orally administered polysaccharides from traditional Chinese medicines: A review [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 252: 126484.

[28] Silva IMV, Machado F, Moreno MJ, et al. Polysaccharide structures and their hypocholesterolemic potential [J]. Molecules, 2021, 26: 4559.

[29] Pezzali JG, Shoveller AK, Ellis J. Examining the effects of diet composition, soluble fiber, and species on total fecal excretion of bile acids: A meta-analysis [J]. Front Vet Sci, 2021, 8: 748803.

[30] Wang A, Xiong W, Li J, et al. The regulatory effects of bioactive polysaccharides on intestinal function and bile acids: Chemical structures, bioactivities, and mechanisms [J]. Front Nutr, 2024, 11: 1495993.

[31] Li Y, Li S, Li D, et al. *In vivo* tissue distribution and pharmacokinetics of FITC-labelled *Hizikia fusiforme* polyphenol-polysaccharide complex in mice [J]. Foods, 2024, 13: 3019.

[32] Li K, Cao YX, Jiao SM, et al. Structural characterization and immune activity screening of polysaccharides with different molecular weights from Astragali Radix [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 582091.

[33] Xie J, Lin D, Li J, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide ameliorating cyclophosphamide-induced immune dysfunctions based on metabolomics analysis [J]. Front Nutr, 2023, 10: 1179749.

[34] Li X, Ruan Q, Yang W, et al. Polysaccharide isolated from *Grifola frondosa* eliminates myeloid-derived suppressor cells and inhibits tumor growth by enhancing T cells responses [J]. Int J Biol Sci, 2024, 20: 664-679.

[35] Zhang Q, Su C, Luo Y, et al. *Astragalus* polysaccharide enhances antitumoral effects of chimeric antigen receptor-engineered (CAR) T cells by increasing $CD122^{+}CXCR3^{+}PD\text{-}1^{-}$ memory T cells [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 179: 117401.

[36] Zheng Z, Pan X, Xu J, et al. Advances in tracking of polysaccharides *in vivo*: Labeling strategies, potential factors and applications based on pharmacokinetic characteristics [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 163: 1403-1420.

[37] Laenen A, Flanagan S, Hough G, et al. Absorption, distribution,

metabolism, and excretion of an antiviral drug-Fc conjugate CD388 following subcutaneous administration of ^{14}C-CD388 in the rat [J]. Drug Metab Dispos, 2025, 53: 100103.

[38] Xing H, Zhu X, Liao J, et al. Pharmacokinetic study of *Strongylocentrotus nudus* egg polysaccharide in rats and beagles using a ^{3}H-labeling method [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1109084.

[39] Liu L, Li H, Shao J, et al. Structural elucidation, *in vivo* tracking and pharmacokinetic profiling of a novel polysaccharide with anti-migraine efficacy [J]. Carbohydr Polym, 2026, 372: 124519.

[40] Yang K, Liu YJ, Zhang JN, et al. Advances in the structural characterization and pharmacological activity of *Salvia miltiorrhiza* polysaccharides [J]. Front Chem, 2025, 13: 1492533.

[41] Wang Z, Arnold K, Xu Y, et al. Quantitative analysis of heparan sulfate using isotopically labeled calibrants [J]. Commun Biol, 2020, 3: 425.

[42] Xu G, Amicucci MJ, Cheng Z, et al. Revisiting monosaccharide analysis-quantitation of a comprehensive set of monosaccharides using dynamic multiple reaction monitoring [J]. Analyst, 2017, 143: 200-207.

[43] Liang J, Li X, Lei W, et al. Serum metabolomics combined with 16S rRNA sequencing to reveal the effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on host metabolism and gut microbiota [J]. Food Res Int, 2023, 165: 112563.

[44] Li S, Lin R, Chen J, et al. Integrated gut microbiota and metabolomic analysis reveals immunomodulatory effects of *Echinacea* extract and *Astragalus* polysaccharides [J]. Front Vet Sci, 2022, 9: 971058.

[45] Kimura Y, Sumiyoshi M, Suzuki T, et al. Antitumor and antimetastatic activity of a novel water-soluble low molecular weight beta-1,3-*D*-glucan (branch beta-1,6) isolated from *Aureobasidium pullulans* 1A1 strain black yeast [J]. Anticancer Res, 2006, 26: 4131-4141.

[46] Yuan D, Li C, You L, et al. Changes of digestive and fermentation properties of *Sargassum pallidum* polysaccharide after ultrasonic degradation and its impacts on gut microbiota [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 164: 1443-1450.

[47] Bobadilla F, Rodriguez-Tirado C, Imarai M, et al. Soluble β-1,3/1, 6-glucan in seaweed from the southern hemisphere and its immunomodulatory effect [J]. Carbohydr Polym, 2013, 92: 241-248.

[48] Flint HJ, Bayer EA, Rincon MT, et al. Polysaccharide utilization by gut bacteria: Potential for new insights from genomic analysis [J]. Nat Rev Microbiol, 2008, 6: 121-131.

[49] Zhao Y, Lin S, Fang R, et al. Mechanism of enhanced oral absorption of a nano-drug delivery system loaded with trimethyl chitosan derivatives [J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 3313-3324.

[50] Lin Q, Si Y, Zhou F, et al. Advances in polysaccharides for probiotic delivery: Properties, methods, and applications [J]. Carbohydr Polym, 2024, 323: 121414.

[51] Zhao Q, Chen Y, Huang W, et al. Drug-microbiota interactions: An emerging priority for precision medicine [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8: 386.

[52] Byndloss M, Devkota S, Duca F, et al. The gut microbiota and diabetes: Research, translation, and clinical applications-2023 diabetes, diabetes care, and diabetologia expert forum [J]. Diabetes Care, 2024, 47: 1491-1508.

[53] Bai YF, Yue ZL, Wang YN, et al. Synergistic effect of polysaccharides and flavonoids on lipid and gut microbiota in hyperlipidemic rats [J]. Food Funct, 2023, 14: 921-933.

[54] Wang X, Hu X, Ye C, et al. *Astragalus* polysaccharide enhances voriconazole metabolism under inflammatory conditions through the gut microbiota [J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12: 481-495.

[55] Dadovska L, Paskova V, Novak P, et al. Mass spectrometric profiling of microbial polysaccharides using laser desorption/ionization-time-of-flight (LDI-TOF) and liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS): A novel method for structural fingerprinting and derivatization [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15: 1658802.

[56] Zhou X, Bi H, Zhang Z, et al. Recent advances in polysaccharides derived from the *Dendrobium nobile* Lindl.: Preparation strategies, structural characteristics, biological activity, and structure-activity relationships [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1631637.

[57] Lian J, Zhang Y, Dong K, et al. Enhanced oral bioavailability of two *Cistanche* polysaccharides in acteoside: An in-depth analysis of intestinal flora, short-chain fatty acids, and pharmacokinetic regulation [J]. Front Nutr, 2025, 12: 1509734.

[58] Du J, Jin C, Dang Z, et al. Based on polysaccharide nanocarriers: Mechanisms of bioactivity potentiation and latest research progress [J]. Front Biomater Sci, 2026, 5: 1756457.

[59] Chen X, Zhou H, Chua An Wen A, et al. Combined mulberry leaf polysaccharide-caged liposomes for effective oral drug delivery in rat model [J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 5377-5391.