

多糖对酒精性肝损伤干预作用的研究进展

刘祎帆¹, 朱珍², 苏敏璇¹, 王琴¹, 吴晖^{3,4}, 赖富饶³, 马路凯¹, 曾楚君¹, 朱淑娴¹, 陈楚敏¹, 林子慈¹
(1. 仲恺农业工程学院轻工食品学院, 广东广州 510000) (2. 广州市轻工职业学校岭南轻工教学部, 广东广州 510650) (3. 华南理工大学食品科学与工程学院, 广东广州 510640)
(4. 韶关市华工高新技术产业研究院, 广东韶关 512027)

摘要: 酒精性肝损伤是由于长期过量饮酒而导致的肝脏损害, 严重时可导致肝细胞坏死, 甚至引发肝功能衰竭。目前, 寻找有效地干预酒精性肝损伤的活性物质成为各个领域研究的热点。多糖是重要的天然产物资源, 广泛存在于植物、动物、真菌中, 且安全无毒, 具有保护肝脏的作用, 能有效地治疗酒精性肝损伤, 因此将多糖开发为干预酒精性肝损伤的新型药物具有较高的潜在价值。国内外对于多糖干预酒精性肝损伤的研究也日渐深入, 发表了大量的研究结果。该综述从酒精性肝损伤的发病机制、干预酒精性肝损伤的多糖类型以及多糖干预酒精性肝损伤的作用机制进行了归纳总结, 并对多糖在干预酒精性肝损伤方面的前景进行了展望, 以期对后者的研究有一定的参考和借鉴价值。

关键词: 多糖; 酒精性肝损伤; 干预机制

文章篇号: 1673-9078(2020)08-379-393

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.8.0185

Efficacy of Polysaccharides as Alcoholic Liver Disease Therapeutics: a Review

LIU Hui-fan¹, ZHU Zhen², SU Min-xuan¹, WANG Qin¹, WU Hui^{3,4}, LAI Fu-rao³, MA Lu-kai¹, ZENG Chu-jun¹,
ZHU Shu-xian¹, CHEN Chu-min¹, LIN Zi-ci¹

(1. College of Light Industry and Food Sciences, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510000, China) (2. Lingnan Light Industry Teaching Department Guangzhou Light Industry Vocational School, Guangzhou 510650, China) (3. School of Food Sciences and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)
(4. Research Institute of Shaoguan Huagong High-tech Industry, Shaoguan 512027, China)

Abstract: Alcoholic liver disease (ALD) refers to liver damage caused by long-term heavy drinking, and can lead to hepatocellular necrosis and even liver failure in severe cases. The search for active substances with ameliorating effects on ALD has recently become a hot topic focus for researchers in various fields. Polysaccharides represent a major class of natural product, and are widely found in plants, animals, and fungi; they are safe and non-toxic, and can have protective effects on the liver, offering hope for an effective ALD treatment. Therefore, polysaccharides display high potential for development of new drugs for ALD. Research into the ameliorating effects of polysaccharides in ALD has rapidly proliferated, and a large number of research results have been published. This review summarizes the pathogenesis of ALD, the types of polysaccharides that can be used to treat ALD, and the mechanism underlying polysaccharide action in ALD. It also discusses future prospects for polysaccharide mediated intervention in ALD, in the hope of providing a frame of reference for future research.

Key words: polysaccharides; alcoholic liver disease; intervention mechanisms

引文格式:

刘祎帆, 朱珍, 苏敏璇, 等. 多糖对酒精性肝损伤干预作用的研究进展[J]. 现代食品科技, 2020, 36(8): 379-393

LIU Hui-fan, ZHU Zhen, SU Min-xuan, et al. Efficacy of polysaccharides as alcoholic liver disease therapeutics: a review [J]. Modern Food Science and Technology, 2020, 36(8): 379-393

收稿日期: 2020-02-28

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2019A1515011283); 广东省科技项目 (2017A020108006)

作者简介: 刘祎帆(1990-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 天然产物开发

通讯作者: 马路凯(1991-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 农产品加工与贮藏

酒精性肝损伤 (ALD) 是由于长期大量饮酒而导致的肝脏慢性中毒, 继而引起肝脏损伤, 严重时还可诱发肝细胞的损坏以及死亡, 肝脏的各项功能出现下降及衰竭^[1]。目前, 酒精性肝损伤的治疗措施发展还较为缓慢, 主要包括: (1) 戒酒, 是针对酒精性肝损伤的最基本措施, 可以在一定程度上缓解酒精性肝损伤, 但是需要防止食欲不振、呕吐、幻觉等戒断综合征的发生^[2]。(2) 营养治疗, 根据酒精性肝损伤患者的实际情况, 适当地提供蛋白质、维生素、微量元素等营养物质, 有助于提高患者的免疫力, 从而减轻肝损伤。(3) 药物治疗, 主要依赖于皮质激素、S-腺普甲硫氨酸等药物, 它们具有一定的治疗效果, 但是疗效有限, 更为严重的是这些药物长期服用还会产生新的肝损伤^[3], 给患者带来“二次伤害”。酒精性肝损伤的主要干预机制包括: 调节脂质的代谢、保护肝细胞的膜结构和抑制细胞外基质沉积等。目前, 市面上治疗酒精性肝损伤的药物存在诸多不足, 因此干预酒精性肝损伤的药物研制已经成为全球的研究热点。

多糖是一类由 10 个以上相同或者不同的单糖通过糖苷键连接而成的天然大分子活性物质, 是自然界中重要的天然产物资源, 广泛分布于动物、植物以及真菌的细胞壁中, 在生物体内参与免疫功能的调节、细胞间的识别、促进生长发育等过程, 是生物体生命活动中不可或缺的一部分。随着科学技术的发展, 多糖的研究也取得了极大的突破。大量研究表明, 多糖具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、保护肝脏、降血糖、降血脂等诸多功能活性。在保护肝脏方面, 现有大量的研究发现, 多糖对于酒精性肝损伤具有良好的干预作用, 但是缺乏对多糖干预酒精性肝损伤进行系统性整理, 导致多糖对酒精性肝损伤的干预作用研究进展缓慢。因此, 本文详细地归纳总结了多种不同来源的多糖干预酒精性肝损伤的作用及机制, 以期对后者的研究提供一定的参考和借鉴。

1 酒精性肝损伤

酒精进入人体后, 小肠会吸收大部分的酒精, 酒精通过血液的流动进入肝脏, 主要在肝脏中进行代谢, 其代谢产物主要为对肝脏具有损害作用的乙醛^[4]。因此, 长期大量饮酒, 或是连续 15 天内在体内积累酒精量大于 80 g/天, 易造成酒精性肝损伤, 引起肝细胞受损, 导致肝创面受损、继发性出血、感染性疾病以及肝肾肺功能障碍等一系列并发症。引起的酒精性肝损伤主要分成五类, 包括: (1) 轻症酒精性肝损伤: 症状比较轻微, 在实验室检查时只有轻微改变或基本正常。(2) 酒精性脂肪肝: 症状轻微, 肝脏会出现不适,

部分患者还伴有维生素缺乏的症状。(3) 酒精性肝炎: 肝脏会出现炎症, 从而出现部分肝细胞坏死现象, 导致血清中的一些转氨酶和转肽酶指标异常。严重时会出现肝功能衰竭的表现。(4) 酒精性肝纤维化: 肝脏结缔组织出现与常人不同的不正常增加, 引致在肝脏的细胞出现弥散性的细胞外基质过多积淀的进程。(5) 酒精性肝硬化: 肝细胞长期处于脂肪变性、坏死和再生的死循环中, 导致肝脏遭到严重的损害。

2 酒精性肝损伤的发病机制

与酒精性肝损伤相关的因素主要包括性别、饮酒量以及饮酒年限^[5]、遗传、营养以及肥胖^[6]。具体的发病机制见图 1, 主要包括酒精代谢产物对肝脏的损害作用、肝星形细胞 (HSC) 的作用、肠源性肉毒素的作用、氧化应激损伤以及免疫损伤等。

2.1 酒精代谢产物对肝脏的损害作用

酒精进入肝细胞中的三个代谢酶系统后均可被氧化生成乙醛, 有研究报道乙醛可以通过多条途径作用于肝脏, 使肝脏出现炎症反应和肝脏的纤维化^[7]。乙醛一方面可以刺激枯否细胞、单核细胞、血小板等, 导致体内 TGF- β 和 PDGF 含量升高, 促进肝星形细胞活化, 抑制胶原酶, 使肝胶原分泌导致细胞外基质增加形成肝纤维化, 最终导致肝硬化^[8]。另一方面, 乙醛可以与共价蛋白质结合, 形成乙醛蛋白加合物 (APA)^[9], APA 的形成导致部分蛋白酶失活, 肝脏中的抗氧化物质谷胱甘肽 (GSH) 被大量消耗, 机体抗氧化能力下降可引发脂质过氧化, 引发肝细胞坏死或者凋亡^[10]。APA 还可直接导致肝胶原的合成直接引发肝纤维化。

2.2 肝星形细胞 (HSC) 的作用

酒精性肝炎反应会将处于肝脏 Disse 间隙内的静止状态肝星形细胞 (HSC) 激活, HSC 活化可诱发促纤维化因子的产生使肝脏纤维化。酒精活化 HSC 导致肝脏纤维化主要有两种途径: (1) 进入人体的酒精的 90%~98% 在肝脏中代谢, 长期大量饮酒会刺激肝脏出现炎症反应, 导致 Kupffer 细胞处于激活状态, 继而产生能活化 HSC 的细胞因子, 最终导致肝纤维化。(2) 酒精可以直接刺激 HSC 细胞, 使其活化并通过一系列的转变成成为能产生促纤维化因子 TGF-1 的肌成纤维细胞样细胞, 参与肝脏纤维化的形成^[11]。

2.3 肠源性肉毒素的作用

经常性摄入过量酒精会刺激肠道粘膜, 直接改变

肠道中正常菌群的比例,导致肠道内的细菌过度繁殖,肠道生态异常,肠道粘膜屏障遭到破坏而导致肠道对肠源性内毒素通透性增加,使其进入肝脏^[12]。通过门静脉入血的肉毒素通过 LPS-TLR4 途径激活转录因子 NF- κ B、AP-1, 还可通过 Kupffer 细胞表面的 TLR4 受体途径使 Kupffer 细胞活化,从而使 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子高效表达引起肝脏出现炎症反应,同时会加剧肠道粘膜的损害,形成恶性循环,进而导致肝纤维化和肝硬化^[13-15]。

2.4 氧化应激损伤

酒精代谢会使机体产生大量 ROS,使机体出现氧化应激,损害肝细胞,主要有以下两个途径(如图 1):

(1) 肝脏中的黄嘌呤脱氢酶(XDH)和黄嘌呤氧化酶(XO)在正常情况下处于动态平衡状态,调节 NADH 的代谢,酒精导致肝脏形态功能发生变化产生有毒代谢产物引起 NADH 含量上升,使黄嘌呤脱氢酶含量升高,占主导作用,产生大量活性氧簇(ROS),促进生物膜脂质过氧化以及蛋白质发生变性,引发高血脂症和脂肪肝^[16]。(2) 长期饮酒会出现滑面内质网增生^[17],使 CYP2 E1 高效表达,进一步产生乙醛和 ROS,引起氧化应激和造成组织供氧不足,可直接损伤肝细胞。

氧化应激还可引发生物膜的脂质过氧化,激活磷脂酶,进而分解膜磷脂,导致花生四烯酸代谢反应的发生,生成的 LTB4 可促进白细胞发生一系列反应,导致肝脏出现炎症反应。

2.5 免疫损伤

ALD 患者大部分存在细胞免疫和体液免疫异常的情况,这说明免疫因素与肝损伤有着重要的联系。肝脏作为体内免疫系统的重要组成成分,存在着大量的具有免疫调节功能的 Kupffer 细胞,当酒精通过多种途径导致该细胞异常时,免疫调节系统也将受到影响,刺激炎性细胞释放各种促炎因子以及炎症介质,促进肝组织的损伤。研究表明,酒精引起的脂质过氧化生成的 MDA 和酒精代谢产生的乙醛作为半抗原,会与微粒体蛋白、循环中的白蛋白、球蛋白和脂蛋白或 DNA 等结合产生加合物^[18],它们可作为抗原物质刺激机体产生抗体,引起自身免疫效应的发生^[19],造成肝细胞损伤患上肝炎或肝纤维化。

2.6 其他因素

2.6.1 线粒体损伤

ALD 患者的线粒体 DNA 损伤率高达正常健康人

群的 8 倍。线粒体 DNA 的损伤导致其递氢反应和递电子反应异常,电子无法在呼吸链上传递从而降低了线粒体呼吸链复合物的活性,加剧线粒体功能障碍,降低脂肪酸 β 氧化^[20],ATP 生成减少,从而导致甘油三酯在肝脏中沉积;酒精还可以通过增强线粒体中 Bax、Caspase 等凋亡信号分子的表达,促进肝细胞凋亡,进而造成肝损伤。

2.6.2 铁超负荷

过度饮酒可导致一种铁的负性调节激素 Hpc 转录异常,促进肠道中铁的转运蛋白的表达,肠道中对于铁的吸收增加,进而导致肝脏中铁超负荷^[21]。铁在肝脏中的异常堆积会与酒精损害肝脏有协同作用,例如诱导游离基产生,及其与不饱和脂肪酸反应产物的增加,引起氧化平衡机制的失调等,加重肝损伤。

2.6.3 代谢紊乱

酒精在氧化过程中会生成 NADH,使氧化还原原始机制被破坏造成代谢紊乱^[22]:(1) 糖代谢紊乱。(2) 脂肪代谢紊乱,促进脂肪酸合成,使 α -磷酸甘油的浓度升高,有利于甘油三酯的聚积^[23],细胞脂质氧化减少从而引起脂肪堆积造成脂肪肝。

2.6.4 营养因素

ALD 患者由于消化吸收不良,体内蛋白质、维生素、脂肪和矿物质等营养物质缺乏,导致酒精肝毒性进一步加重。研究表明,腺苷蛋氨酸可通过多种途径防止酒精性肝损伤,如保护线粒体,降低炎症因子的表达^[24]。胆碱的缺乏会导致腺苷蛋氨酸的减少,导致酒精性肝损伤无法得到充分抑制,加重肝损伤。

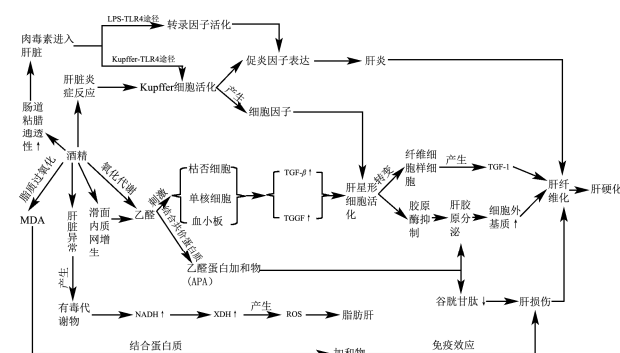


图 1 酒精性肝损伤发病机制^[7-19]

Fig.1 The pathogenesis of alcoholic liver injury

3 可干预酒精性肝损伤的多糖

3.1 植物多糖

植物细胞代谢产生的多糖是一种具有超过 10 个单糖以 α -或 β -糖苷键连接的多聚糖,因具有提高免疫力、抑菌抗炎、抗肝纤维化等特殊生物活性,备受各

个研究领域的关注。通过整理列出近年来研究者发现的对酒精肝损伤具有一定的预防和治愈作用的植物多糖见表1,发现其结构上多为以(1→6)糖苷键连接,

带有一些侧链,分支度适中,主要通过对自由基的分解、抑制T淋巴细胞活化、减少肝细胞凋亡、降低炎症因子水平、调节细胞因子等途径减缓酒精性肝损伤。

表1 可干预酒精性肝损伤的植物多糖

Table 1 Polysaccharides of intervention in alcoholic liver damage from plants

多糖来源	主要结构	剂量/ [mg/(kg d)]	主要作用	参考文献
北五味子	由阿拉伯糖、半乳糖和葡萄糖组成,主链由阿拉伯糖(1→5)和半乳糖(1→6)交替连接	50/100	降低ALT、AST、TG、MAD、NOS水平、肝脏质量、肝脏指数,提高GSH水平,改善了酒精对肝细胞的损伤程度。	[25,26]
狗肝菜	由鼠李糖、阿拉伯糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成,1→6键型或分支末端基与1→2或1→4键型	100/200/300	降低ALT、AST、AKP活性、TG、TC、LDL-C、MAD含量,提高肝组织SOD活性及GSH含量,抑制了肝组织的炎症反应和细胞毒性。	[27,28]
花生	由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖和半乳糖组成的 α 构型吡喃糖	50/100/200	降低肝脏MAD含量、肝脏指数和血清中AST、ALT水平,提高小鼠肝脏SOD活性,减轻了肝细胞的损伤程度。	[29,30]
黄果槲寄生果实	由鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖和葡萄糖醛酸组成,骨架为1, 3- β -d-Galp, 1, 6- β -d-Galp	100/200/400	降低AST、ALT、TG、TC水平, MAD含量、CAT及GSH-Px活性,提高小鼠体重、SOD活性、肝脏指数,改善了肝组织的损伤程度。	[31,32]
桑椹	由鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖和半乳糖醛酸组成,包括(1→6)- α -D-Glc、(1→2)- α -L-Rha、(1→3)- α -D-Gal、(1→3)- β -L-Rha和(1→)- α -L-Ara	100/200/400	降低乙醇浓度、醒酒时间、MAD、TG含量、ALT、AST、GGT、AKP活性、TG、TC、LDL含量,提高SOD活性、GSH含量、HDL含量,抑制了肝细胞的炎症反应。	[33,34]
五味子	分子主链由葡萄糖、甘露糖、鼠李糖和阿拉伯糖以1→、1→6和1→4、1→4, 6键构成	5/10/20	降低ALT、AST水平、MAD、TG含量,提高SOD活性,改善了小鼠肝细胞的损伤程度。	[35,36]
仙草		50/100/200 /(μ g/mL)	降低因酒精诱导细胞的活性氧水平,提高HepG细胞的存活率、抗氧化能力和清除自由基能力,改善因酒精诱导细胞的脂肪变性情况。	[37]
佛手	由阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖和甘露糖组成,含有 α -D半乳糖、 α -D-葡萄糖和 β -D-葡萄糖	37.5/75/150 /(μ g/mL)	提高细胞抗氧化酶含量和细胞存活率,减轻酒精对细胞脂质的过氧化损伤。	[38]
四叶参		200/400/800	降低小鼠肝指数、ALT、AST、TG、MDA水平,提高小鼠质量、SOD、GSH水平,减轻小鼠肝细胞的损伤程度。	[39]
玛咖	由阿拉伯糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成,糖苷键为→5)- α -L-Ara(1→、→3)- α -L-Man(1→、 α -D-Glc(1→、→4)- α -D-Glc(1→、→6)- α -D-Glc(1→和→6)- β -D-Gal(1→	0.125/0.25/0.5/1/2 /(mg/mL)	提高HepG2细胞SOD、GST、GSH-Px活性,降低MDA和TG的含量。	[40-42]

转下页

接上页

绞股蓝	由鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖和葡萄糖组成,糖苷键组成为1,4-Glc、1,4,6-Glc、1,6-Gal、1-Ara	50/100/200	降低AST、ALT、MDA水平,提高GSH含量,改善肝细胞的损伤程度。	[43,44]
枸杞	由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成,含有 β -D-吡喃葡萄糖、 α -D-吡喃甘露糖、 α -D-吡喃半乳糖,存在较长的侧链和较多的分支	75/150/300	降低ALT、AST、TG、TC水平、MDA含量,提高SOD、GSH水平,减轻炎症反应,改善细胞的损伤程度。	[45,46]
汉防己		100/200/400	降低ALT、AST、MDA水平,提高SOD、GSH、GSH-Px水平和肝细胞成活率,减轻肝细胞的损伤程度。	[47]
白首乌	由葡萄糖、木糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖和甘露糖组成	100/250/500	降低肝细胞ALT、AST活性。	[48]
大蒜	由葡萄糖、果糖和半乳糖组成,结构以 β -2-1连接为主,带少量的2~6支链的短片段聚糖	150/250	降低AST、ALT水平,提高GSH、GSH-Px、SOD水平,增加乳酸杆菌等菌群的数量,减少厚壁菌门等菌群的数量。	[49,50]
霍山石斛	由葡萄糖和甘露糖组成,主链主要由1 $\rightarrow$ 4连接的葡萄糖和1 $\rightarrow$ 4连接的甘露糖构成	11/21/64	降低ALT、AST、ALP、HDL-C、LDL-C、TG、TC、MDA水平,提高ADH、ALDH、SOD、GSH-Px、GSH水平,减轻酒精对肝细胞的损伤。	[51,52]
芦荟	由乙酰化的甘露糖、葡萄糖等组成,糖苷键主要由1 $\rightarrow$ 4连接,有少量的1 $\rightarrow$ 6连接	400/800	降低ALT、AST、TG、TC、炎症因子水平、MDA含量,提高GSH、GSH-Px、SOD活性,改善肝细胞的损伤程度。	[53,54]
铁皮枫斗		0.0083/0.0167/0.05 /[g/(10 gm)]	降低RBC、WBC、TG、ALT、AST水平、肝脏指数,提高SOD、GSH-Px的活性,减轻肝细胞结构的损伤程度。	[55]
菜籽饼粕	由葡萄糖醛酸、甘露糖、鼠李糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖和岩藻糖组成,有1 $\rightarrow$ 2键、1 $\rightarrow$ 4键和1 $\rightarrow$ 6键	50/100/150 (mg/mL)	降低MDA、AST、ALT、TG含量、肝脏指数、醒酒时间,提高GSH、SOD、ADH含量,改善肝细胞的损伤程度。	[56,57]
白及	由甘露糖、葡萄糖和鼠李糖组成	125/250/500	降低ALT、TG水平,提高SOD、GSH水平,减轻肝细胞的损伤程度。	[58,59]
玉郎伞		100/200/300	降低AST、ALT、TG水平,提高SOD水平,减轻肝细胞的脂肪变性。	[60]
天麻	由葡萄糖组成,具有带1 $\rightarrow$ 6键接支链的 α -(1 $\rightarrow$ 4)-D-葡聚糖结构	25/50/100	降低AST、ALT、TG、MDA水平,提高SOD活性,减轻肝细胞的损伤程度。	[61,62]
米糠酚类提取物			抑制肝内毒素-TLR4-NF- κ B途径的触发,抑制肝脏的炎症反应。	[63]

3.2 动物多糖

动物源多糖的种类十分丰富,很多动物体内存在着具有生物活性的不同类型的多糖,主要有糖原、酸性粘多糖、甲壳素、肝素、硫酸角质素、透明质酸等,它们随各种组织分布在机体内,主要存在于动物细胞

的间质中。通过整理列出近年来研究者发现的对酒精肝损伤具有一定的预防和治愈作用的动物多糖见表2,可见其结构上多含有 β -D-葡萄糖吡喃糖苷键,主要通过对自由基的分解、抑制T和B淋巴细胞活化、减少肝细胞凋亡、降低炎症因子水平、调节细胞因子等途径以减缓酒精性肝损伤。

3.3 真菌多糖

真菌多糖,是一类从真菌实体、菌丝体及发酵液中分离出的具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、降血压、降血糖、抗疲劳、延缓衰老等多种活性作用的天然高分子聚合物,其在食品、生物和医药工程等领域具有很广阔的应用前景。目前,发现香菇多糖、蛹虫草多

糖、鸡腿菇等多糖均具有起干预酒精肝损伤的功效。通过表3的整理,可见其单糖组成多为甘露糖、葡萄糖和半乳糖,结构上多为含有 α -糖苷键和 β -糖苷键,主要通过对自由基的分解、抑制T淋巴细胞活化、减少肝细胞凋亡、降低炎症因子水平、调节细胞因子等途径以减缓酒精性肝损伤。

表2 可干预酒精性肝损伤的动物多糖

Table 2 Polysaccharides of intervention in alcoholic liver damage from animals

多糖来源	主要结构	剂量 /[mg/(kg·d)]	作用机制	参考文献
海星	由葡萄糖和甘露糖组成,具有 β -D-(1 $\rightarrow$ 3)连接的吡喃葡萄糖主链,含有 α -D-葡萄糖吡喃糖苷键	20/40/80	降低ALT、AST、TG、MDA的含量,提高GSH-Px、SOD活性,减轻肝脏脂肪变性。	[64,65]
巨蛎	由葡萄糖组成,结构以 $\rightarrow$ 4)- α -D-Glc-(1 $\rightarrow$ 为主,含有 $\rightarrow$ 3,4)- β -D-Glc(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow$ 2,4)- β -D-Glc(1 $\rightarrow$ 的吡喃葡萄糖	150/450	降低血浆ALT、AST和MDA水平,提高SOD,减轻肝细胞的损伤程度。	[66,67]
河蚬	由甘露糖、葡萄糖、半乳糖等组成,葡萄糖连接方式主要是以1~4糖苷键为主,同时存在1~3,6分支的甘露糖以及一些葡萄糖末端糖基(1~)	200/400	降低ALT、AST、TG、MDA、IL—6等的含量和肝脏指数,提高SOD、CAT、GSH-Px、GSH水平,减轻小鼠肝细胞结构的损伤。	[68,69]
贻贝	由甘露糖、半乳糖和葡萄糖等组成,含有 α -D-葡萄糖吡喃糖苷键,主要以 α -D-Glc(1 $\rightarrow$ 4)-为主要的连接方式	50/100/200	降低ALT、AST、TG、MDA水平,增加GSH含量。	[70,71]
中华圆田螺	由鼠李糖和葡萄糖组成,存在 α -糖苷键	50/100/200	降低ALT、AST、MDA水平,提高GSH、SOD水平,改善肝细胞的损伤程度。	[72,73]
长牡蛎	由葡萄糖组成,结构以 $\rightarrow$ 4)- α -D-Glc-(1 $\rightarrow$ 为主,含有 $\rightarrow$ 3,4)- β -D-Glc(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow$ 2,4)- β -D-Glc(1 $\rightarrow$ 的吡喃葡萄糖	80/160/320	降低AST、ALT和MDA水平,提高SOD活性,具有有效的保肝活性。	[66]
四角蛤蜊	由葡萄糖组成,含有 α -(1 $\rightarrow$ 4)和 α -(1 $\rightarrow$ 2)糖苷键	62.5/125/250	降低ALT、AST水平,提高SOD活性,减轻肝组织的病理损伤,起到保护肝脏的作用。	[74,75]

表3 可干预酒精性肝损伤的真菌多糖

Table 3 Polysaccharides of intervention in alcoholic liver damage from mushroom

多糖来源	主要结构	剂量 /[mg/(kg·d)]	作用机制	参考文献
粗毛纤孔菌子实体和菌丝体		200	降低ALT、AST、MDA水平和醒酒时间,提高ADH、CAT、SOD水平,改善肝组织的损伤程度。	[76]
黑牛肝菌	由甘露糖、葡萄糖、半乳糖、木糖和岩藻糖组成,既含有 α -糖苷键,也含有 β -糖苷键	100/200/400	降低MDA水平,提高SOD、CAT、GSH-Px、GSH水平,减轻肝细胞的损伤程度。	[77,78]
桦褐孔菌	由甘露糖、鼠李糖、葡萄糖、半乳糖、木糖和阿拉伯糖组成,为 β -吡喃型多糖	200/400/600	降低AST、ALT水平,改善小鼠肝细胞的损伤程度。	[79,80]
姬菇	由甘露糖、鼠李糖、葡萄糖、半乳糖和木糖组成	100/200/400	改善因酒精引起的肝细胞超微结构的病理改变。	[81,82]

转下页

香菇	由阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成，具有 β -D-(1 $\rightarrow$ 3)连接的吡喃葡聚糖主链，侧链是由 β -D-(1 $\rightarrow$ 6)键和 β -D-(1 $\rightarrow$ 3)键相连的葡萄糖聚合体组成，在侧链上也含有少数内部 β -D-(1 $\rightarrow$ 6)键	50/100/200	降低 ALT、AST 活性、AST/ALT 的比值、MAD 含量，提高 SOD、GSH-Px、GSH 水平。	[83,84]
蛹虫草	由半乳糖、葡萄糖和甘露糖组成，主链为 β -1,6-糖苷键连接，带有 β -1,4-支链	12.5/25/50/(mg/mL)	降低 MDA、TG 水平，提高 GSH 含量，减轻肝细胞的脂肪变性。	[85,86]
玉米黑粉菌	由葡萄糖组成，主链由 β (1 $\rightarrow$ 3)连接的 D 吡喃葡萄糖基残基。侧链是 β (1 $\rightarrow$ 6)连接的 D 吡喃葡萄糖基	100/200/400	降低小鼠 ALT、AST、AKP 含量，减轻肝脏的病理改变，有剂量依赖关系。	[87,88]
鸡腿菇	由甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成，糖苷键键型为 1 $\rightarrow$ 4, 6 甘露糖、1 $\rightarrow$ 甘露糖、1 $\rightarrow$ 3 葡萄糖和 1 $\rightarrow$ 2, 6 半乳糖	50/100/150	降低肝细胞 AST、ALT 水平，减轻肝细胞的损伤程度。	[89,90]
鸡枞菌	由岩藻糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖组成，含有 α -糖苷键和 β -糖苷键，主链键型为 α -(1 $\rightarrow$ 3)和 α -(1 $\rightarrow$ 2)	100/200/400	降低 AST、ALT、TG 水平、MDA 含量，增加了 SOD、GSH-Px 含量，减轻了肝组织的病变程度。	[91,92]
亮菌	由甘露糖、葡萄糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖和岩藻糖组成	25/50/100	降低 ALT、AST、MDA 水平，提高 SOD 活性，减轻肝脏的病变程度。	[93,94]

3.4 讨论

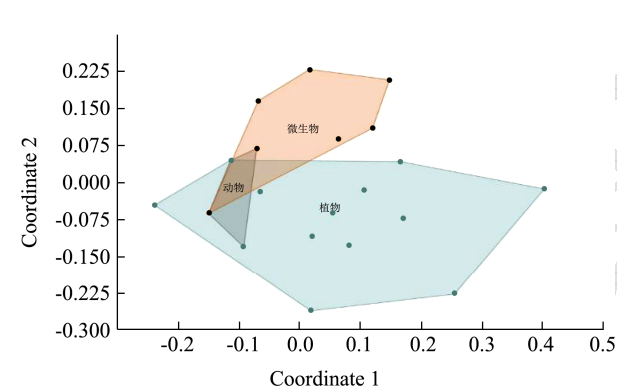


图2 三类多糖之间的关系图

Fig.2 The relationship between the three kinds of polysaccharides

根据表 1、表 2 以及表 3 中各类多糖的单糖组成以及最低有效剂量整理出图 2 和图 3，由图 2 可知，植物多糖、动物多糖和微生物多糖存在重叠部分，说明多糖干预酒精性肝损伤与多糖的来源不同不存在明显的界限。通过图 3 可见，植物类和真菌类少部分多糖的单糖组成相似时，最低有效剂量也存在一致，例如北五味子和绞股蓝，黑牛肝菌和鸡枞菌。然而，植物类、动物类以及真菌类的大部分多糖并未出现这种情况，多糖的最低有效剂量反映的正是干预酒精性肝损伤的能力，由此说明，多糖干预酒精性肝损伤的能力强弱与多糖的单糖组成没有直接关系。

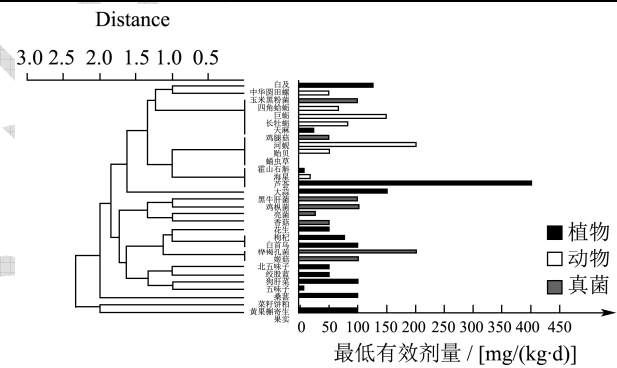


图3 多糖通过单糖组成进行的聚类分析(左)与其发挥作用的最低有效剂量(右)关系图

Fig.3 Cluster analysis of polysaccharides by monosaccharide composition (left) and the relationship between the lowest effective dose (right) of Polysaccharides

4 多糖抗酒精性肝损伤作用机制

4.1 保护膜结构

肝细胞浆中存在着大量的谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST)，当酒精刺激损害肝细胞时，其细胞膜的屏障作用会受到影响而导致通透性增加，因此，ALT 和 AST 会部分转移至血液中，血液中的转氨酶含量便会出现异常，故在一定程度上可通过检测血液中这两种转氨酶的含量来反映酒精引起的肝脏损害程度^[95,96]。研究表明，多糖作用于患有酒精性肝损

伤的小鼠身上后,小鼠体内的 ALT 和 AST 含量明显下降,表明多糖有保护膜结构的作用。

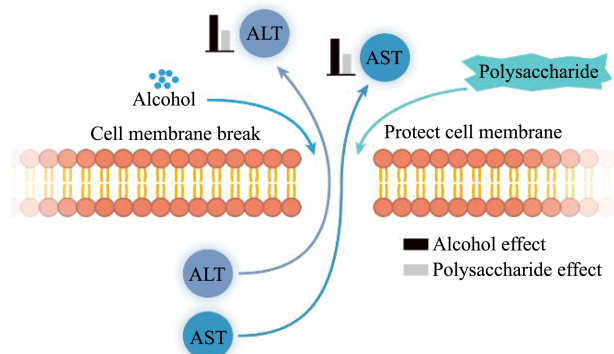


图4 多糖通过保护膜结构调节血液中 ALT 和 AST 含量干预酒精性肝损伤^[95-96]

Fig.4 Polysaccharides modulate the content of ALT and AST in blood through protective membrane structure to prevent alcoholic liver injury

4.2 调节线粒体功能

线粒体作为肝细胞的主要细胞器,堪称“活性氧(ROS)工厂”,其损伤与肝细胞的损伤有着相当密切的联系。当线粒体功能异常时,线粒体内会大量合成 ROS,ROS 会对肝细胞的线粒体进行不断地刺激,导致氧化应激的发生以及线粒体 DNA 碱基氧化,促进炎症因子的生成,进而导致肝损伤^[97]。研究发现,双孢菇多糖可以降低肝组织中 caspase-3 的活性,防止线粒体外膜的完整性丧失,通过调节线粒体功能实现对酒精性肝损伤的保护^[98]。

4.3 增强抗氧化

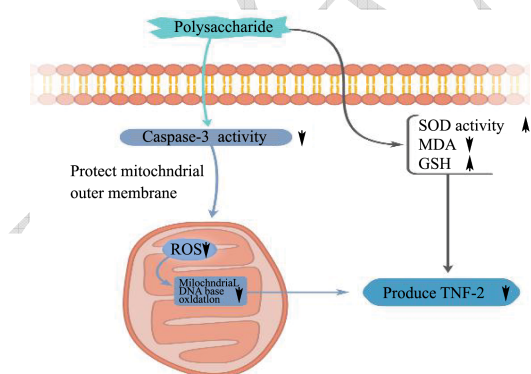


图5 多糖通过调节线粒体功能以及增强机体抗氧化降低促炎因子 TNF- α 的产生干预酒精性肝损伤^[45, 97-101]

Fig.5 Polysaccharides interfere with alcoholic liver injury by regulating mitochondrial function and enhancing antioxidation and reducing the production of pro-inflammatory factor TNF- α

在正常的机体内,存在少量的自由基以及 ROS 是必要的,氧化和抗氧化也处于平衡状态。由前面酒

精性肝损伤的发病机制总结可见,过量的 ROS 对于细胞膜具有破坏作用,可损伤细胞器的功能,进而导致细胞内酶的活性改变,肝细胞坏死或凋亡。超氧化物歧化酶(SOD)能维持机体自由基生成与降解的动态平衡,使机体处于正常的稳态;丙二醛(MDA)是脂质过氧化的主要产物之一;还原性谷胱甘肽(GSH)可通过间接或者直接方式清除自由基。因此,肝组织中的 SOD、MDA、GSH 等指标均可以在不同程度上来反映机体清除自由基的能力^[45,99]。正常机体主要通过 SOD、MDA 等抗氧化系统和 GSH、维生素 C 等抗氧化物质清除体内多余的自由基以及 ROS,使机体可以正常运作。研究表明,多糖可以通过提高小鼠体内的 SOD 活性、降低 MDA 含量、提高 GSH 含量,改善酒精引起的氧化和抗氧化平衡机制失调的影响,调节脂质代谢和增强机体抗氧化能力^[100,101],起到保护肝脏的作用。

4.4 调节细胞因子

正常的机体内,促炎因子和抗炎因子处于一种动态平衡状态,当这种平衡机制遭到破坏时,机体的各项功能将出现异常。有研究表明,酒精性肝损伤和细胞因子的水平有着密切的关联,因此,调节细胞因子是干预肝损伤的另一种治疗方式。酒精诱导的外周毒素扩散会促进肝细胞中的 TNF- α 、IL-1 β 等因子的表达^[102],这些因子的过量作用会导致肝脏出现炎症反应,进一步损害肝脏。研究表明,芦荟多糖可抑制机体内炎症介质 TNF- α 和 IL-6 的释放,维持机体内的免疫稳态,对酒精诱导的肝损伤具有保护作用^[53]。

4.5 抗细胞凋亡

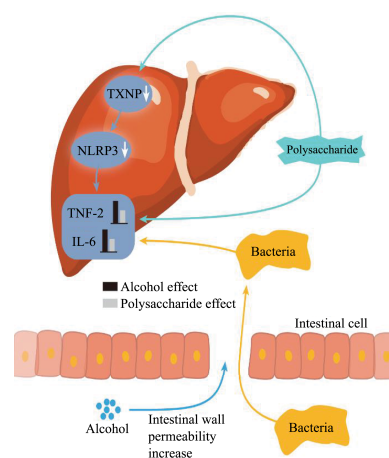


图6 多糖通过调节细胞因子以及抗细胞凋亡干预酒精性肝损伤^[53, 102-104]

Fig.6 Polysaccharides intervene alcoholic liver injury by regulating cytokines and anti-apoptosis

细胞凋亡是一种主动死亡过程,是细胞生命活动的基本现象,其目的是为了地适应生存环境。由前面的总结可见,酒精可以调控线粒体的凋亡信号因子,活化 caspase-8,进一步导致肝细胞死亡。研究发现,经酒精处理 4 h 后的细胞早期和晚期凋亡率在枸杞多糖的预防和修复下有了明显的降低^[103]。Xiao 等的研究表明,枸杞多糖对肝脏的硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)的抑制有助于细胞的凋亡,对酒精诱导的肝细胞损伤有保护作用^[104]。

5 总结与展望

近年来研究表明,植物、动物以及真菌来源的多糖对于酒精性肝损伤具有良好的预防和保护作用,这些活性多糖来源广泛且安全无毒,是抗酒精性肝损伤的潜在药物,具有良好的开发价值。植物多糖、动物多糖和真菌多糖干预酒精性肝损伤的作用机制包括保护膜结构、调节线粒体功能、增强抗氧化、调节细胞因子、抗细胞凋亡。目前,人们对于多糖的研究已经有了较大的突破进展,越来越多不同种类的多糖已经应用于一些疾病的治疗,具有较好的前景,但是多糖的研究水平和层次不够成熟,对于干预酒精性肝损伤的具体功能机制的难题还需要攻克,在很大的程度上限制了多糖在抗酒精性肝损伤的应用。因此,加强对多糖结构的深入分析,明确多糖结构对于干预酒精性肝损伤的构效关系以及具体作用机制,寻找安全高效的干预酒精性肝损伤多糖,对于多糖运用到酒精性肝损伤的治疗意义重大。

参考文献

- [1] 梁瀚文.酒精性肝病的治疗现状分析[J].现代商贸工业, 2019,40(13):81-83
LIANG Han-wen. Analysis of current status of treatment of alcoholic liver disease [J]. Modern Business Industry, 2019, 40(13): 81-83
- [2] 孙韬华,刘振胜,辛永宁.酒精性肝病治疗研究进展[J].实用肝脏病杂志,2019,22(2):10-13
SUN Tao-hua, LIU Zhen-sheng, XIN Yong-ning. Research progress in the treatment of alcoholic liver disease [J]. Journal of Practical Liver Diseases, 2019, 22(2): 10-13
- [3] 李胜立.六种石斛多糖对酒精性肝损伤干预作用的比较研究[D].合肥:合肥工业大学,2013
LI Sheng-li. Comparative Study on intervention effect of six *dendrobium* polysaccharides on alcoholic liver injury [D]. Hefei: Hefei University of Technology, 2013
- [4] 李南珠.乙醇在肝脏中的代谢与乙醇性肝损伤[J].中国现代医药杂志,2008,3:134-135
LI Nan-zhu. Metabolism of ethanol in the liver and alcoholic liver injury [J]. China Journal of Modern Medicine, 2008, 3: 134-135
- [5] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南(2010年1月修订)[J].中华内科杂志,2010,49(4):357-360
Group of Fatty liver and alcoholic liver Disease, Hepatology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of alcoholic liver disease (revised in January 2010) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2010, 49(4): 357-360
- [6] 庄辉.酒精性肝病的流行病学[J].中华肝脏病杂志,2003,11: 51
ZHUANG Hui. Epidemiology of alcoholic liver disease [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2003, 11: 51
- [7] Mello T, Ceni E, Surrenti C, et al. Alcohol induced hepatic fibrosis: role of acetaldehyde [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2008, 29(1): 17-21
- [8] Mann R E, Smart R G, Govoni R. The epidemiology of alcoholic liver disease [J]. Alcohol Research & Health: the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse & Alcoholism, 2003, 27(3): 209
- [9] Tuma D J, Casey C A. Dangerous byproducts of alcohol breakdown-Focus on adducts [J]. Alcohol Research & Health: the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2003, 27(4): 285-290
- [10] Mashiko S, Wands J R, De I M S M. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2010, 3(3): 178-185
- [11] 林果为,王吉耀,葛均波.《实用内科学》第 1-15 版[J].科技与出版,2017,276(12):2
LIN Guo-wei, WANG Ji-yao, GE Jun-bo. "Practical Internal Medicine" 1-15 th edition [J]. Science and Technology, 2017, 276(12): 2
- [12] Yan A W, Fouts D E, Brandl J, et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease [J]. Hepatology, 2011, 53(1): 96-105
- [13] M D Wheeler. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease [J]. Alcohol Health and Research World, 2003, 27(4): 300-306
- [14] Neuman M G. Cytokines-central factors in alcoholic liver disease [J]. Alcohol Research & Health the Journal of the National Institute on Alcohol Abuse & Alcoholism, 2003, 27(4): 307

- [15] Voican C S, Perlemuter G, Naveau S. Mechanisms of the inflammatory reaction implicated in alcoholic hepatitis: 2011 update [J]. Clinics & Research in Hepatology & Gastroenterology, 2011, 35(6-7): 465-474
- [16] 王炳元,傅宝玉.酒精性肝病发病机理的研究现状[J].中华肝脏病杂志,2001,5:315-316
WANG Bing-yuan, FU Bao-yu. Research on the pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. Chinese Journal of Hepatology, 2001, 5: 315-316
- [17] 孔德松.酒精性肝病发病机制研究的新进展[J].中国药理学通报,2014,30(2): 160-163
KONG De-song. New progress in the pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2014, 30(2): 160-163
- [18] 郑成琳,张彦广,闻立君,等.酒精性肝病发病机制研究进展[C]//2014年中国药学会大会暨中国药师周
ZHENG Cheng-lin, ZHANG Yan-guang, WEN Li-jun, et al. Research progress in the pathogenesis of alcoholic liver disease [C]//2014 China Pharmaceutical Conference and Chinese Pharmacist Week
- [19] Albano E, Vidali M. Immune mechanisms in alcoholic liver disease [J]. Genes & Nutrition, 2010, 5(2): 141-147
- [20] 王洪岩,李鑫,徐有青.酒精性肝病发病机制研究进展[J].实用肝脏病杂志,2014,1:5-8
WANG Hong-yan, LI Xin, XU You-qing. Research progress in the pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. Journal of Practical Hepatology, 2014, 1: 5-8
- [21] Goodnough J B, Ramos E, Nemeth E, Ganz T. Inhibition of hepcidin transcription by growth factors [J]. Hepatology, 2012, 56(1): 291-299
- [22] 韩萍.大别山野葛 HPLC 指纹图谱库的构建及其植物化学物对乙醇神经毒性保护作用的研究[D].成都:四川大学, 2005
HAN Ping. Construction of HPLC fingerprint library of Dabieshan kudzu and research on the protective effects of phytochemicals on ethanol neurotoxicity [D]. Chengdu: Sichuan University, 2005
- [23] Rasineni K, Casey C. Molecular mechanism of alcoholic fatty liver [J]. Indian Journal of Pharmacology, 2012, 44(3): 299
- [24] Halsted C H, Medici V. Aberrant hepatic methionine metabolism and gene methylation in the pathogenesis and treatment of alcoholic steatohepatitis [J]. Int J Hepatol, 2012, 2012: 959746
- [25] 李生,李贺,高晓旭,等.北五味子粗多糖对酒精诱导小鼠急性肝损伤的保护作用及其机制研究[J].北华大学学报(自然科学版),2014,15(4):472-475
LI Sheng, LI He, GAO Xiao-xu, et al. Protective effect of *Schisandra chinensis* polysaccharide on acute liver injury induced by alcohol in mice and its mechanism [J]. Journal of Beihua University (Natural Science Edition), 2014, 15(4): 472-475
- [26] 高晓旭.北五味子多糖理化性质、结构及活性研究[D].沈阳:沈阳农业大学,2009
GAO Xiao-xu. Study on physicochemical properties, structure and activity of *Schisandra chinensis* polysaccharides [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2009
- [27] 高雅,张可兰,钟明利,等.狗肝菜多糖通过抗炎抗氧化抑制酒精高糖高脂引起的大鼠肝损伤[J].中国药理学通报,2016, 32(12):1665-1669
GAO Ya, ZHANG Ke-lan, ZHONG Ming-li, et al. *Dicliptera chinensis* polysaccharide inhibits liver injury in rats caused by alcohol, high glucose and fat through anti-inflammatory and antioxidant [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2016, 32(12): 1665-1669
- [28] 何宇愿.狗肝菜多糖的分离纯化、结构解析及保肝活性研究[D].广州:广东药学院,2015
HE Yu-yuan. Isolation, Purification, structure characterization and hepatoprotective effect of polysaccharides from *Dicliptera chinensis* [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2015
- [29] 姚秀芬,程栋,王承明.花生粗多糖对四氯化碳及酒精所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J].食品科学,2011,9:261-266
YAO Xiu-fen, CHENG Dong, WANG Cheng-ming. Hepatoprotective effect of crude peanut polysaccharide on carbon tetrachloride- or alcohol-induced acute liver injury in mice [J]. Food Science, 2011, 9: 261-266
- [30] 王蓓蕾.花生多糖的提取、分离纯化及结构鉴定[D].南昌:南昌大学,2012
WANG Bei-lei. Extraction, purification and structural identification of peanut polysaccharides [D]. Nanchang: Nanchang University, 2012
- [31] 叶文斌,樊亮,王昱,等.黄果槲寄生果实多糖对急性酒精肝损伤小鼠的保护作用[J].安徽农业大学学报,2017,44(2): 218-223
YE Wen-bin, FAN Liang, WANG Yu, et al. The protection mechanism of *Viscum coloratum* (Kom.) Nakai *f. lutescens* Kitag fruit polysaccharides on acute alcoholic liver injury in mice [J]. Journal of Anhui Agricultural University, 2017,

- 44(2): 218-223
- [32] Zhou L, Huang L, Yue H, et al. Structure analysis of a heteropolysaccharide from fruits of, *Lycium barbarum*, L. and anti-angiogenic activity of its sulfated derivative [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 108: 47-55
- [33] 尹爱武,田润,邓胜国,等.桑椹多糖对急性慢性酒精中毒小鼠的护肝作用[J].现代食品科技,2016,12:19-25
- YIN Ai-wu, TIAN Run, DENG Sheng-guo, et al. Hepatoprotective effects of *Fructus mori* polysaccharide on mice with acute or chronic alcoholism [J]. Modern Food Science and Technology, 2016, 12: 19-25
- [34] 陈春.桑椹多糖的结构鉴定、活性评价及其体外消化降解[D].广州:华南理工大学,2018
- CHEN Chun. Structural identification, biological activities evaluation, digestion and fermentation *in vitro* of polysaccharides from *Fructus mori* [D]. Guanzhou: South China University of Technology, 2018
- [35] 汪艳群.五味子多糖的分离、结构鉴定及免疫活性研究[D].沈阳:沈阳农业大学,2012
- WANG Yan-qun. Isolation, structural characterization and immunological activity of polysaccharides from *Schisandra chinensis* (Turez.) Baill [D]. Shenyang: Shenyang Agricultural University, 2012
- [36] 潘炎,陶雪,梁爽,等.五味子酸性多糖分级产物对小鼠急性酒精性肝损伤的改善作用[J].食品工业科技,2018,39(14): 297-300,305
- PAN Yan, TAO Xue, LIANG Shuang, et al. Amelioration of acute alcoholic liver injury in mice by acidic polysaccharides from *Schisandra chinensis* [J]. Science and Technology of Food Industry, 2018, 39(14): 297-300, 305
- [37] 罗燕梅,黄立红,黄妙惠,等.仙草多糖对 HepG2 细胞酒精性损伤的保护作用[J].食品科技,2015,9:183-186
- LUO Yan-mei, HUANG Li-hong, HUANG Miao-hui, et al. Protective effect of *Mesona chinensis* Benth polysaccharides on alcohol-induced injury in HepG2 cells [J]. Food Science and Technology, 2015, 9: 183-186
- [38] 陈孝云.佛手多糖的提取纯化及其对酒精性肝细胞损伤保护作用研究[D].无锡:江南大学,2018
- CHEN Xiao-yun. Extraction and purification of polysaccharides from finger citron and their hepatoprotective effect on alcohol induced hepatocyte injury [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2018
- [39] 王盟,商林林.四叶参多糖对急性酒精性肝损伤小鼠的保护作用[J].国际中医中药杂志,2015,37(9):808-811
- WANG Meng, SHANG Lin-lin. Protective effect of polysaccharide from *Radix Codonopsis lanceolatae* on acute alcoholic hepatic injury in mice [J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 37(9): 808-811
- [40] Zhang L, Zhao Q, Wang L, et al. Protective effect of polysaccharide from maca (*Lepidium meyenii*) on HepG2 cells and alcoholic liver oxidative injury in mice [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2017, 99: 63-70
- [41] Zhang M, Wang G, Lai F, et al. Structural characterization and immunomodulatory activity of a novel polysaccharide from *Lepidium meyenii* [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(9): 1921-1931
- [42] Zhang M, Wu W, Ren Y, et al. Structural characterization of a novel polysaccharide from *Lepidium meyenii* (maca) and analysis of its regulatory function in macrophage polarization *in vitro* [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017, 65: 1146-1157
- [43] Song S L, Xiao Z P, Liang H, et al. Protective effects of *Gynostemma pentaphyllum* Makino polysaccharide on alcoholic hepatic injuries [J]. Advanced Materials Research, 2013, 781-784: 668-673
- [44] 尚平平.绞股蓝多糖的分离纯化、结构分析及生物活性研究[D].上海:上海交通大学,2014
- SHANG Ping-ping. Isolation, purification, structural analysis and biological activity of *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University, 2014
- [45] 魏芬芬,王文娟,贺青华,等.枸杞多糖对小鼠酒精性肝损伤的保护作用及机制研究[J].药物评价研究,2019,42(5):49-54
- WEI Fen-fen, WANG Wen-juan, HE Qing-hua, et al. Protective effect and mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharide on alcoholic liver injury in mice [J]. Drug Evaluation Research, 2019, 42(5): 49-54
- [46] 朱彩平.枸杞多糖的结构分析及生物活性评价[D].武汉:华中农业大学,2006
- ZHU Cai-ping. Structural analysis and biological activity evaluation of *Lycium barbarum* polysaccharides [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2006
- [47] 徐博,沈楠,安英,等.汉防己多糖对急性酒精性肝损伤小鼠氧化应激及肝细胞凋亡的影响[J].中国药房,2017,28(7): 885-888
- XU Bo, SHEN Nan, AN Ying, et al. Effects of *Sinomenium acutum* polysaccharide on oxidative stress and hepatocyte apoptosis in mice with acute alcoholic liver injury [J]. China

- Pharmacy, 2017, 28(7): 885-888
- [48] 杨小红,袁江,周远明,等.白首乌粗多糖对酒精性肝损伤的保护作用研究[J].时珍国医国药,2009,20(11):2704-2705
YANG Xiao-hong, YUAN Jiang, ZHOU Yuan-ming, et al. Study on the protective effect of crude polysaccharides from *Polygonum multiflorum* on alcoholic liver injury [J]. Shizhen Guoyi Guoyao, 2009, 20(11): 2704-2705
- [49] Yuchuan W, Min G, Xin Z, et al. Effects of garlic polysaccharide on alcoholic liver fibrosis and intestinal microflora in mice [J]. Pharmaceutical Biology, 2018, 56(1): 325-332
- [50] 周静华,李汉伟,万顺康,等.大蒜多糖结构与生物活性研究进展[J].大理学院学报,2010,12:31-34
ZHOU Jing-hua, LI Han-wei, WAN Shun-kang, et al. Research review into the polysaccharide structure and biological activity of garlic [J]. Journal of Dali University, 2010, 12: 31-34
- [51] 聂春艳,汪鹤,潘利华,等.霍山石斛水溶性多糖抗亚急性酒精性肝损伤研究[J].安徽农业科学,2017,45(17):100-105
NIE Chun-yan, WANG He, PAN Li-hua, et al. Effects of water-soluble polysaccharide from *Dendrobium huoshanense* against alcohol-induced subacute liver injury [J]. Anhui Agricultural Science, 2017, 45(17): 100-105
- [52] 田长城.霍山石斛保肝多糖的结构表征与功效评价[D].合肥:合肥工业大学,2015
TIAN Chang-cheng. Structural characterization and functional evaluation of hepatoprotective polysaccharide from *Dendrobium huoshanense* [D]. Hefei: Hefei University of Technology, 2015
- [53] 刘泽鑫,刘畅,钱和.芦荟多糖联合低聚果糖缓解小鼠酒精性肝损伤[J].现代食品科技,2019,35(5):68-74
LIU Ze-xin, LIU Chang, QIAN He. Aloe polysaccharide combined with fructose-oligosaccharide in the Treatment of alcoholic liver injury in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2019, 35(5): 68-74
- [54] 刘雪,高伟贤,刘家尧.芦荟多糖的分离纯化、结构特性及生物活性的研究进展[J].吉林农业,2018,16:48-49
LIU Xue, GAO Wei-xian, LIU Jia-yao. Research progress on isolation, purification, structural characteristics and biological activity of aloe polysaccharides [J]. Jilin Agriculture, 2018, 16: 48-49
- [55] 罗群,沈先荣,侯登勇,等.铁皮枫斗多糖对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J].食品科学,2019,13:150-154
LUO Qun, SHEN Xian-rong, HOU Deng-yong, et al. Hepatoprotective effect of *Dendrobium candidum* polysaccharides on alcohol-induced acute liver injury in mice [J]. Food Science, 2019, 13: 150-154
- [56] 陆吉瑞,陈艳伟,王承明.莱籽饼粕多糖解酒保肝活性的研究[C]//中国作物学会油料作物专业委员会会员代表大会暨学术年会,2013
LU Ji-rui, Chen Yanwei, WANG Cheng-ming. Study on the anti-hepatic and hepatoprotective activities of rapeseed cake meal polysaccharides [C]//Member Conference and Academic Annual Meeting of the Oil Crop Professional Committee of the Chinese Crop Society, 2013
- [57] 陈浩.莱籽多糖的提取、分离、结构及生物活性的研究[D].武汉:华中农业大学,2007
CHEN Hao. Study on extraction, isolation, structure and biological activity of polysaccharides from rapeseed meal [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2007
- [58] 贺国芳,丁伊玲,徐清霞,等.白及多糖对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J].中国医院药学杂志,2015,35(18):1658-1661
HE Guo-fang, DING Yi-ling, XU Qing-xia, et al. Protective effects of *Bletilla striata* polysaccharides on alcoholic-induced acute liver injury in mice [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2015, 35(18): 1658-1661
- [59] 刘福强,王艳萍,韩丹,等.白及多糖的提取及其相对分子质量测定和结构研究[J].中成药,2013,10:230-232
LIU Fu-qiang, WANG Yan-ping, HAN Dan, et al. Extraction of white and polysaccharides and determination of their relative molecular masses and structural studies [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2013, 10: 230-232
- [60] 付书婕,黄建春,王乃平,等.玉郎伞多糖对小鼠急性酒精性肝损伤保护作用的研究[J].中国药房,2009,6:11-13
FU Shu-jie, HUANG Jian-chun, WANG Nai-ping, et al. Protective effect of Yulangsan polysaccharide on acute alcoholic liver injury in mice [J]. China Pharmacy, 2009, 6: 11-13
- [61] 胡德坤,沈业寿.天麻多糖-2 对小鼠四氯化碳肝损伤和酒精肝损伤的保护作用[J].中国中医药信息杂志,2007,14(12):29-31
HU De-kun, SHEN Ye-shou. Protective effect of *Gastrodia-2* on carbon tetrachloride liver injury and alcohol liver injury in mice [J]. China Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2007, 14(12): 29-31
- [62] 刘明学,李琼芳,刘强,等.天麻多糖分离、结构分析与自由基清除作用研究[J].食品科学,2009,30(3):28-31
LIU Ming-xue, LI Qiong-fang, LIU Qiang, et al. Study on extraction technology, structure and free radical scavenging

- activity of polysaccharides from *Gastrodia elata* B1 [J]. Food Science, 2009, 30(3): 28-31
- [63] Xiao J, Zhang R, Wu Y, et al. Rice bran phenolic extract protects against alcoholic liver injury in mice by alleviating intestinal microbiota dysbiosis, barrier dysfunction, and liver inflammation mediated by the endotoxin-TLR4-NF- κ B pathway [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(5): 1237-1247
- [64] 刁立超,从萌逸,肖娟,等.海星多糖对小鼠酒精性脂肪肝损伤的预防研究[J].资源开发与市场,2013,2:3-5
DIAO Li-chao, CONG Meng-yi, XIAO Juan, et al. Study on polysaccharides of *Asterias amurensis* about alcoholic fatty liver injury effect in mice [J]. Resource Development and Market, 2013, 2: 3-5
- [65] Zhang W, Wang J, Jin W, et al. The antioxidant activities and neuroprotective effect of polysaccharides from the starfish *Asterias rollestoni* [J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 95(1): 9-15
- [66] Shi X, Ma H, Tong C, et al. Hepatoprotective effect of a polysaccharide from *Crassostrea gigas* on acute and chronic models of liver injury [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 78: 142-148
- [67] 高蒙蒙.太平洋牡蛎多糖的提取、分离、结构及硫酸酯化修饰研究[D].青岛:中国海洋大学,2014
GAO Meng-meng. Extraction, separation, structural characterization and sulfated modification of polysaccharides from *Crassostrea gigas* [D]. Qingdao: Ocean University of China, 2014
- [68] 侯丽,汪秋宽,何云海,等.牡蛎多糖提取及其对小鼠急性酒精肝损伤的保护作用[J].食品工业科技,2014,35(22):356-358,370
HOU Li, WANG Qiu-kuan, HE Yun-hai, et al. The extraction of oyster polysaccharide and its hepatoprotective effect against alcohol-induced hepatic injury in mice [J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(22): 356-358, 370
- [69] 廖宁波.河蚬多糖结构特征、生物活性及其对人体肠道菌群的影响[D].杭州:浙江大学,2014
LIAO Ning-bo. The structures and bioactivities of *Corbikula fluminea* polysaccharides and their effect on human intestinal microflora [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2014
- [70] 李江滨,袁希福,侯敢.贻贝多糖对小鼠酒精性肝损伤的影响[J].食品科技,2009,4:197-199
LI Jiang-bin, YUAN Xi-fu, HOU Gan. Effects of mussel polysaccharides on alcoholic liver injury in mice [J]. Food Science and Technology, 2009, 4: 197-199
- [71] 赵巧灵.紫贻贝多糖提取分离、结构鉴定及其生物活性的初步研究[D].杭州:浙江工商大学,2010
ZHAO Qiao-ling. Preliminary study on the extraction and isolation, structure identification and biological activity of polysaccharides from *Mytilus edulis* [D]. Hangzhou: Zhejiang Gongshang University, 2010
- [72] 范巧云,李朝品,王克霞.中华圆田螺多糖对小鼠酒精性肝损伤的保护作用[J].中国病原生物学杂志,2014,2:105-108
FAN Qiao-yun, LI Chao-pin, WANG Ke-xia. Protective effect of *Cipangopaludina chinensis* polysaccharide on alcoholic hepatic injury in mice [J]. Chinese Journal of Pathogen Biology, 2014, 2: 105-108
- [73] Li S G, Wang D G, Tian W, et al. Characterization and anti-tumor activity of a polysaccharide from *Hedysarum polybotrys* Hand. Mazz [J]. Carbohydrate Polymers, 2008, 73(2): 344-350
- [74] 刘新.四角蛤蜊多糖酸水解产物抗氧化及保肝活性研究[D].南京:南京中医药大学,2013
LIU Xin. Study on Antioxidant and hepatoprotective activities of the acid hydrolysate of polysaccharide from *M. Veneriformis* [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2013
- [75] Wang L C, Zhang K, Di L Q, et al. Isolation and structural elucidation of novel homogenous polysaccharide from *Macrta veneriformis* [J]. Carbohydrate Polymers, 2011, 86(2): 982-987
- [76] 刘鑫,侯若琳,麦梦贤,等.粗毛纤孔菌子实体与菌丝体粗多糖改善小鼠急性酒精肝损伤的比较研究[J].菌物学报,2018, 37(11):1532-1539
LIU Xin, HOU Ruo-lin, MAI Meng-xian, et al. Comparison of effects of crude polysaccharide from fruiting body and mycelia of *Inonotus hispidus* on acute alcoholic liver injury in mice [J]. Chinese Journal of Fungi, 2018, 37(11): 1532-1539
- [77] Guo Yong-yue, Xu Jie, Xing Jia, et al. Protective effect of polysaccharides from *Boletus aereus* on alcoholic kidney injury of mice [J]. Science and Technology of Food Industry, 2015(24): 325-328
- [78] 曾丽萍,王心诗,吴素蕊,等.云南铜色牛肝菌多糖分离纯化及抗氧化活性研究[J].食品工业科技,2016,37(4):151-154
ZENG Li-ping, WANG Xin-shi, WU Su-rui, et al. Isolation, purification and antioxidant activity of polysaccharide from *Boletus aereus* in Yunnan [J]. Science and Technology of Food Industry, 2016, 37(4): 151-154
- [79] 陈辉,钟秀宏,杨森林,等.桦褐孔菌多糖对急性酒精性肝损

- 伤模型大鼠的保护作用研究[J].中国药房,2013,27:20-22
- CHEN Hui, ZHONG Xiu-hong, YANG Linlin, et al. Study on protective effect of *Inonotus obliquus* polysaccharide on acute alcoholic hepatic injury model rats [J]. China Pharmacy, 2013, 27: 20-22
- [80] 陈义勇.桦褐孔菌多糖纯化、结构及其抗肿瘤机制研究[D].无锡:江南大学,2010
- CHEN Yi-yong. Purification, structure and anti-tumor mechanism of polysaccharides from *Inonotus obliquus* [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2010
- [81] 陶明煊,周斌,郭永月,等.姬菇多糖对急性酒精性肝损伤小鼠的肝组织超微结构的影响[J].南京师大学报(自然科学版),2013,1:91-95
- TAO Ming-xuan, ZHOU Bin, GUO Yong-yue, et al. Effects of polysaccharides from *Pleurotus cornucopiae* on ultrastructure change of acute alcoholic injured liver in mice [J]. Journal of Nanjing Normal University (Natural Science Edition), 2013, 1: 91-95
- [82] Zhang J, Ma Z, Zheng L, et al. Purification and antioxidant activities of intracellular zinc polysaccharides from *Pleurotus cornucopiae* SS-03 [J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 111: 947-954
- [83] 钟萍,孙设宗,王先义,等.香菇多糖对酒精性肝损伤小鼠预防性肝保护作用的研究[J].中国现代医学杂志,2012,22(14): 34-37
- ZHONG Ping, SUN She-zong, WANG Xian-yi, et al. Protective liver protective effect of lentinan on alcoholic liver injury in mice [J]. China Journal of Modern Medicine, 2012, 22(14): 34-37
- [84] Sasaki T, Takasuka N. Further study of the structure of lentinan, an anti-tumor polysaccharide from *Lentinus edodes* [J]. Carbohydr Res, 1976, 47(1): 99-104
- [85] 黄小莉,朱培欣,胡远亮,等.蛹虫草多糖对急性酒精性肝损伤改善作用的研究[J].菌物学报,2017,36(2):242-250
- HUANG Xiao-li, ZHU Pei-xin, HU Yuan-liang, et al. The improvement of *Cordyceps militaris* polysaccharides on acute liver injured mice model induced by alcohol [J]. Chinese Journal of Fungi, 2017, 36(2): 242-250
- [86] Lee J S, Kwon J S, Yun J S, et al. Structural characterization of immune stimulating polysaccharide from cultured mycelia of *Cordyceps militaris* [J]. Carbohydrate Polymers, 2010, 80(4): 1011-1017
- [87] 张永红,张杰,张桥,等.玉米黑粉菌多糖的提取及其对小鼠急性酒精肝损伤保护作用的研究[J].成都医学院学报,2020, 15(1):50-53
- ZHANG Yong-hong, ZHANG Jie, ZHANG Qiao, et al. Study on the extraction of polysaccharide from *Ustilago maydis* and its protective effect on acute alcoholic liver injury in mice [J]. Journal of Chengdu Medical College, 2020, 15(1): 50-53
- [88] Bai R, Xue Y. Structural and antitumor activity investigation of a water soluble *Ustilago maydis* (DC.) polysaccharides [J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 1999, 9(4): 251-254
- [89] Ozalp F O, Canbek M, Yamac M, et al. Consumption of *Coprinus comatus* polysaccharide extract causes recovery of alcoholic liver damage in rats [J]. Pharmaceutical Biology, 2014, 52(8): 994-1002
- [90] 刘娜女.超声对鸡腿菇多糖结构和活性影响机理及构效关系研究[D].西安:陕西师范大学,2011
- LIU Na-nv. Study on the mechanism and structure-activity relationship of ultrasound on polysaccharide structure and activity of *Coprinus comatus* [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2011
- [91] 赵云霞,陶明煊,陆文娟,等.鸡枞菌多糖对小鼠急性酒精性肝损伤的保护作用[J].食品科学,2014,35(19):260-265
- ZHAO Yun-xia, TAO Ming-xuan, LU Wen-juan, et al. Protective effect of polysaccharides from *Termitomyces albuminosus* on alcoholic liver injury in mice [J]. Food Science, 2014, 35(19): 260-265
- [92] 张灵芝.鸡枞菌子实体多糖分离纯化与结构分析及抗肿瘤活性研究[D].广州:华南理工大学,2012
- ZHANG Ling-zhi. Isolation and purification, structural investigation and antitumor activity of polysaccharide from *Termitomyces albuminosus* fruiting bodies [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2012
- [93] 李峰,沈业寿.亮菌多糖 ATPS-2 对小鼠四氯化碳和酒精肝损伤的保护作用[J].中国食用菌,2007,26(3):44-46
- LI Feng, SHEN Ye-shou. Protection of polysaccharide ATPS-2 from *Armillariella tabescens* on carbon tetrachloride and alcoholic liver injury in mice [J]. Chinese Edible Fungi, 2007, 26(3): 44-46
- [94] 蔡晶晶,王雅洁,王蔷,等.亮菌多糖的单糖组成分析及含量测定方法[J].长春师范大学学报,2018,37(10):78-82
- CAI Jing-jing, WANG Ya-jie, WANG Qiang, et al. Monosaccharide composition analysis and content determination method of polysaccharides from *Rhizoctonia bilis* [J]. Journal of Changchun Normal University, 2018, 37(10): 78-82
- [95] Chen P, Miyamoto Y, Mazagova M, et al. Microbiota protects mice against acute alcohol-induced liver injury [J].

- Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2015, 39(12): 2313-2323
- [96] 苏林梁,黄业宇,冯丁山,等. 槟榔花茶对大鼠亚急性酒精性肝损伤的保护作用[J]. 现代食品科技, 2017, 6: 14, 21-24
SU Lin-liang, HUANG Ye-yu, FENG Ding-shan, et al. Protective effects of areca inflorescence tea on alcohol-induced hepatic injury in rats [J]. Modern Food Science and Technology, 2017, 6: 14, 21-24
- [97] Ramachandran A, Lebofsky M, Weinman S A, et al. The impact of partial manganese superoxide dismutase (SOD2)-deficiency on mitochondrial oxidant stress, DNA fragmentation and liver injury during acetaminophen hepatotoxicity [J]. Toxicology & Applied Pharmacology, 2011, 251(3): 226-233
- [98] Uyanoglu M, Canbek M, Griensven L J L D V, et al. Effects of polysaccharide from fruiting bodies of *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, and *Phellinus linteus* on alcoholic liver injury [J]. International Journal of Food Sciences and Nutrition, 2014(7): 482-488
- [99] Bo Yanga, Yan Luo, Zhigang Liu, et al. Probiotics SOD inhibited food allergy via downregulation of STAT6-TIM4 signaling on DCs [J]. Molecular Immunology, 2018, 103: 71-77
- [100] The critical role of toll - like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88 [J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1224-1231
- [101] 韩丽娜,范艳丽,田建文. 枸杞多糖抗炎作用及其机制进展[J]. 现代免疫学, 2018, 38(4): 342-345
HAN Li-na, FAN Yan-li, TIAN Jian-wen. Anti-inflammatory effect of *Lycium barbarum* polysaccharides and its mechanism [J]. Modern Immunology, 2018, 38(4): 342-345
- [102] Lowe P P, Gyongyosi B, Satishchandran A, et al. Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression [J]. Journal of Neuroinflammation, 2018, 15(1): 298
- [103] 张铃浩. 枸杞多糖对酒精性肝损伤的保护作用及机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2019
ZHANG Ling-hao. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on alcoholic liver injury and its mechanism [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2019
- [104] Xiao J, Zhu Y, Liu Y, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates alcoholic cellular injury through TXNIP-NLRP3 inflammasome pathway [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2014, 69: 73-78