

多糖对镉诱导肝损伤的保护作用机制研究进展

王笑笑, 赵广山, 赵秋艳, 李倩, 王世琼, 乔明武, 沈玥, 李宁, 黄现青, 宋莲军*

(河南农业大学食品科学技术学院, 河南省食品加工与流通安全控制工程技术研究中心, 河南郑州 450002)

摘要: 镉污染是一个全球性的公共卫生问题。镉易通过食物链在人体中积累, 严重危害人体健康。镉暴露会导致氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等肝脏健康问题。多糖具有抗氧化、抗炎、保肝、吸附重金属等多种生物活性, 且来源广泛、安全性高。本文综述了多糖在降低镉蓄积、维持肠道屏障与调节肠道菌群稳态、缓解氧化应激、免疫损伤、炎症反应和调节脂代谢六个方面缓解镉诱导肝损伤的作用和机制, 可加强对多糖缓解镉诱导肝损伤保护作用机制的认识, 并为多糖资源高值化加工利用提供思路。

关键词: 镉; 肝损伤; 多糖; 作用机制

文章编号: 1673-9078(2025)11-386-394

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.11.1071

Research Progress on the Protective Mechanism of Polysaccharides Against Cadmium-induced Liver Damage

WANG Xiaoxiao, ZHAO Guangshan, ZHAO Qiuyan, LI Qian, WANG Shiqiong, QIAO Mingwu, SHEN Yue, LI Ning, HUANG Xianqing, SONG Lianjun *

(Henan Province Engineering Research Center for Food Safety Control of Processing and Circulation, College of Food Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China)

Abstract: Cadmium pollution is a global public health issue. Cadmium is easy to be accumulated in the human body through the food chain, which seriously harms human health. Cadmium exposure can lead to oxidative stress, inflammatory responses, apoptosis and other liver health issues. Polysaccharides has various biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, liver-protecting, heavy metal-adsorbing functions, and come from a wide range of sources with a high safety. In this review, the functions and mechanisms of polysaccharides in alleviating cadmium-induced liver damage are reviewed from the following six aspects: reducing cadmium accumulation, maintaining intestinal barrier and regulating intestinal flora homeostasis, alleviating oxidative stress, immune damage and inflammatory response, and regulating lipid metabolism. This review can enhance the understanding of the protective mechanism of polysaccharides against cadmium-induced liver damage, and provides ideas for high-value processing and utilization of polysaccharide resources.

Key words: cadmium; liver injury; polysaccharides; mechanism of action

引文格式:

王笑笑,赵广山,赵秋艳,等.多糖对镉诱导肝损伤的保护作用机制研究进展[J].现代食品科技,2025,41(11):386-394.

WANG Xiaoxiao, ZHAO Guangshan, ZHAO Qiuyan, et al. Research progress on the protective mechanism of polysaccharides against cadmium-induced liver damage [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(11): 386-394.

收稿日期: 2024-07-24 ; 修回日期: 2024-10-10 ; 接受日期: 2024-10-21

基金项目: 河南省研究生联合培养基地项目 (YJS2022JD16); 河南省高校科技创新团队支持计划项目 (23IRTSTHN023); 河南省重点研发与推广专项 (242102111061)

作者简介: 王笑笑 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养与安全, E-mail : dora8261@163.com

通讯作者: 宋莲军 (1969-), 女, 硕士, 教授, 研究方向: 食品营养与安全、大豆加工, E-mail : slj69@126.com

镉 (Cadmium, Cd) 是常见的重金属污染物, 主要通过采矿、燃煤、电镀、化肥制造等人类生产活动释放到空气、土壤和水中。烟草烟雾是室内空气中镉污染的主要来源, 除吸烟和职业暴露外, 饮食摄入是镉暴露的主要方式^[1]。镉的蓄积会促进各种疾病的发展, 包括癌症、肝肾功能障碍、心血管疾病、肠道屏障损伤和糖尿病等^[2,3]。膳食调查结果显示, 中国人的平均镉摄入量为 20~30 $\mu\text{g}/\text{d}$, 这表明膳食低剂量镉暴露的情况普遍存在^[4]。

肝脏在各种代谢途径的解毒过程中具有重要作用, 是对镉毒性最敏感的器官, 肝损伤的程度取决于镉暴露的量和持续时间。镉通过转运系统进入肝细胞后会产生过量自由基和活性氧诱导氧化应激, 进而引发随后的损伤, 氧化应激可能是镉诱导肝毒性的主要机制之一^[5]。此外, 大量研究证实了镉在体内的肠肝循环^[6]。简而言之, 镉通过饮食进入消化道后首先被肠道吸收, 并破坏肠道屏障, 增加其渗透性, 肠道细菌和菌群代谢物通过门静脉转移到肝脏, 引起肝脏炎症和损伤。

治疗镉中毒的传统方法为口服或静脉注射螯合剂以促进镉排出, 但螯合剂的安全性和有效性都备受争议。天然产物中的活性成分具有生物利用度高、毒性小等优点, 逐渐成为缓解镉暴露肝毒性的主要研究对象。近年来, 多糖因其多种生物活性受到越来越多的关注, 多糖是天然抗氧化剂, 具有效果好、安全性高等特点。有研究表明, 多糖具有抗氧化、抗炎、降脂、降糖、抗肿瘤、保护肠道和肝脏等多种活性^[7-9]。此外, 已有多种研究表明纤维素、淀粉、壳聚糖等多糖具有多个官能团能够有效地吸附重金属离子^[10]。因此, 本文基于多糖的生物活性, 主要针对其对于镉诱导肝损伤的保护功效和作用机制进行综述, 从而为多糖高值化利用提供思路。

1 镉诱导肝损伤的作用机制

镉诱导肝损伤的确切机制尚不清楚, 多数研究表明镉诱导的自由基生成是其主要机制之一。由于镉只有一种氧化态, 其本身不能直接产生自由基, 但可间接诱导氧化应激反应。如: ①镉能够与蛋白质大分子中的氧化还原金属离子置换, 从而增加游离氧化还原金属的含量^[11], 游离氧化还原活性金属能通过 Fenton 反应直接诱导羟基自由基产生^[12]。②镉对硫醇基的亲合力是其对磷酸盐、氯化物、羧基或氨基的几倍^[13], 因此硫醇抗氧化剂谷胱甘肽 (Glutathione, GSH) 是镉毒性的主要靶标, 镉会与硫醇基结合, 消耗谷胱甘肽, 使氧化还原平衡受损。③线粒体是镉毒性的主要靶标,

镉的暴露会对线粒体呼吸链电子转移造成影响, 使活性氧含量显著增加, 诱导氧化应激^[14]。自由基大量积累会使 DNA 损伤, 影响机体免疫应答, 促进脂质过氧化及炎症反应, 激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶, 导致细胞凋亡 (图 1)。

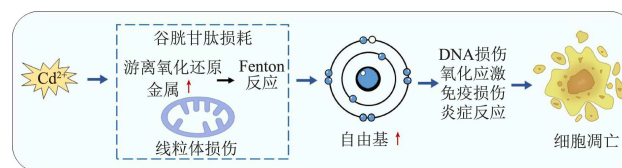


图 1 镉诱导肝损伤潜在机制

Fig.1 The main mechanism of cadmium-induced liver injury

根据肠-肝轴理论, 肠道健康与肝病的发展密切相关, 肠道和肝脏之间的相互作用是通过门静脉介导的, 门静脉能将肠道代谢物转移到肝脏, 肝脏分泌的生物活性物质会通过胆管进入肠道, 这种肠肝循环使肝脏持续暴露于肠道来源的因子, 肠道和肝脏之间的这种关系被称为“肠-肝轴”。有研究表明, 肠道是镉进入人体后的第一道屏障, 镉暴露会诱发肠道炎症, 抑制肠上皮紧密连接蛋白的表达破坏肠道屏障, 同时还会降低肠道菌群多样性导致肠道菌群紊乱。镉诱导的肠道稳态失调促进了肠道中脂多糖和炎症因子通过门静脉进入肝脏, 从而导致肝损伤, 肠-肝轴的破坏与镉诱导的肝脏疾病高度相关^[15]。

镉暴露会诱导肝脏疾病的产生, 如非酒精性脂肪肝病和肝纤维化。已有多种研究表明镉暴露会通过促进脂肪生成和抑制脂质分解影响肝脏脂代谢。线粒体在镉诱导的肝脏脂代谢紊乱中具有重要作用, 线粒体是能量代谢的主要场所, 镉暴露会通过破坏线粒体 β 氧化功能和线粒体自噬平衡从而抑制脂肪酸氧化导致肝脏脂质积累^[16]。此外, 镉诱导的肠道菌群失调和炎症反应也会促进非酒精性脂肪肝的发展。肝纤维化是肝脏长时间受损后发生的病理变化, 其特征是细胞外基质沉积, 肝星状细胞的激活在肝纤维化的形成中具有关键作用, 活化的肝星状细胞会促进 α -平滑肌肌动蛋白表达并产生细胞外基质蛋白^[17]。镉暴露导致活性氧的过量产生会促进肝星状细胞的激活^[18]。此外, 镉促进巨噬细胞 M1 极化导致巨噬细胞 M1/M2 极化失衡, 增加炎症细胞因子的分泌也是镉诱导肝纤维化的主要原因^[19]。关于镉诱导肝脏疾病的研究大多停留在相关性方面, 其中的机制尚未明确, 仍需进一步探索。

2 目前针对镉毒性防治策略

目前针对镉毒性的防治策略大多是使用与镉亲和性更高的物质, 使其与镉形成易于排出体外的复合物,

主要包括以下三种，①螯合剂：螯合剂能够与镉产生络合作用，形成含镉络合物排出体外，如乙二胺四乙酸、二乙烯五乙酸、二巯基丁二酸等，但螯合剂大多具有副作用，会造成肾损伤，且特异性差，易增加必须微量金属元素的排出，不适用于慢性镉中毒的治疗；②金属硫蛋白：金属硫蛋白是一种金属结合蛋白，每分子金属硫蛋白可结合 7~12 个金属离子，但也会造成必需金属元素的流失，并且由于胃肠道中含有许多蛋白酶，口服金属硫蛋白防治镉中毒是无效的，要通过其他的途径激发体内金属硫蛋白的产生^[20]；③微量元素和维生素：某些微量元素如锌可以刺激金属硫蛋白的产生，硒和维生素 C 具有抗氧化的效果，但均需大量使用才能产生效果，会对机体免疫器官功能造成损伤^[21]，以上方法在

缓解镉毒性的同时均对机体有不可避免的副作用。天然产物具有安全性高，副作用小的特点，已有多种研究发现天然产物能够缓解镉的毒性。例如，甘草和红景天苷有助于预防镉诱导的细胞凋亡^[-22,23]，桑葚多糖能够减轻镉诱导的小鼠肝功能损伤^[24]。寻找安全有效的天然产物缓解镉诱导的肝损伤已成为研究热点。

3 多糖缓解镉诱导肝损伤的机制

多糖具有抗氧化、抗炎、保肝、降脂等多种生物活性，因具有低毒、高安全性、多靶点等优点备受研究者的关注^[25]。研究表明多糖能够从多个方面缓解镉毒性（表 1），探讨多糖对镉诱导肝损伤的保护机制具有重要意义。

表 1 关于多糖缓解镉毒性的研究
Table 1 Studies of polysaccharides to alleviate cadmium toxicity

生物活性	多糖	多糖组成	作用效果	参考文献
降低镉蓄积	黑木耳多糖	分子量 495.72 kDa，由甘露糖和葡萄糖组成，糖醛酸含量高	降低镉暴露鲤鱼脾、肝、鳃、肾、大脑、肌肉中镉含量	[26]
	长双歧杆菌胞外多糖	分子量 553.817 kDa，由葡萄糖和半乳糖两种单糖组成，含有大量羟基	降低镉暴露金鱼肌肉镉含量	[27]
	粗螺旋藻硒多糖	主要由葡萄糖组成，含有羟基、羧基、羰基、糖醛酸	降低镉暴露大鼠肝、肾镉含量	[28]
	山药硒多糖	/	降低镉暴露小鼠血、肾、肝、小肠、心脏镉含量	[29]
调节肠道稳态	金针菇多糖	含有羟基、羧基、糖醛酸、吡喃糖环	增加乳酸菌、脱硫弧菌丰度，降低瘤胃菌丰度，增强镉暴露小鼠肠道屏障，上调短链脂肪酸受体增加 SCFAs 含量	[30]
	马齿苋多糖	含有羧基，糖醛酸含量高	降低 F/B，增加乳酸菌、产短链脂肪酸菌的丰度，增强镉暴露小鼠肠道屏障，增加 SCFAs 含量，抑制 FXR/FGF15 轴增加胆汁酸合成，减轻肝毒性	[31]
	螺旋藻硒多糖	均一葡聚糖，含有大量羟基	增加拟杆菌丰度，降低变形菌、螺杆菌丰度，增强镉暴露小鼠肠道屏障，增加 SCFAs 含量，减轻肝脏炎症	[32]
抗氧化	茴香籽多糖	分子量 101 kDa，由半乳糖、葡萄糖和甘露糖为主的七种单糖组成，含有羧基、羟基、羰基	增加镉暴露大鼠肝脏中抗氧化酶活力、抗坏血酸含量，降低 MDA 含量	[33]
	蓝藻多糖	分子量 63.79 kDa，由葡萄糖和半乳糖为主的十种单糖组成，含有羧基、羟基、糖醛酸	增加镉暴露大鼠肝脏中抗氧化酶活力、抗坏血酸含量，降低 MDA 含量，降低 ALT、AST	[34]
	玫瑰红叶多糖	由葡萄糖、甘露糖、半乳糖、木糖和鼠李糖组成，含有大量羟基和糖醛酸	增加镉暴露小鼠肝脏中抗氧化酶活力，降低 MDA 含量	[35]
	杠柳叶多糖	由蔗糖和海藻糖为主的 15 种单糖组成	增加镉暴露大鼠肝脏中抗氧化酶活力、抗坏血酸含量，降低 MDA 含量	[36]
	山药多糖	/	增加镉暴露小鼠肝脏中抗氧化酶活力，降低 NO、ALT、AST	[37]
	枸杞多糖	/	增加镉暴露大鼠肝脏中抗氧化酶活力，降低 3-NT、MDA、ALT	[38]

续表1

生物活性	多糖	多糖组成	作用效果	参考文献
免疫调节	姬松茸多糖	/	下调镉暴露鸡胸腺和滑囊中 TLR4 通路, 降低炎症因子含量, 降低肝脏中 HSP、炎症因子表达	[39]
	当归多糖	/	增加镉暴露大鼠胸腺、脾脏指数、淋巴细胞转化能力、NK 细胞活性, 调节炎症因子	[40]
	黄芪多糖	/	增加镉暴露大鼠胸腺、脾脏指数、淋巴细胞转化能力、NK 细胞活性, 调节炎症因子	[41]
抗炎	螺旋藻硒多糖	均一葡聚糖, 含有大量羟基	调节 NF- κ B 通路, 降低镉暴露小鼠肝脏中炎症因子表达	[32]
	夏枯草粗多糖	/	调节 NF- κ B 通路, 降低镉暴露人肾近端小管上皮细胞炎症因子含量	[42]
	黄芪多糖	/	下调 MDA5/NF- κ B 通路, 降低镉暴露鸡外周血淋巴细胞炎症因子表达	[43]
降脂	灵芝多糖	/	抑制镉暴露鲤鱼肝脏脂质合成, 促进脂肪酸氧化	[44]

注: SCFAs: 短链脂肪酸 (Short Chain Fatty Acid); F/B: 厚壁菌门 / 拟杆菌门 (*Firmicutes/Bacteroidetes*); FXR: 法尼醇 X 受体 (Farnesoid X Receptor); FGF15: 成纤维细胞生长因子 15 (Fibroblast Growth Factor 15); MDA: 丙二醛 (Malondialdehyde); ALT: 谷丙转氨酶 (Alanine Aminotransferase); AST: 谷草转氨酶 (Aspartate Transaminase); NO: 一氧化氮 (Nitric Oxide); GPX: 谷胱甘肽过氧化物酶 (Glutathione Peroxidase); MDA: 丙二醛 (Malondialdehyde); 3-NT: 3-硝基-酪氨酸 (3-Nitrotyrosine); TLR4: Toll 样受体 4 (Toll-like Receptors 4); HSP: 热休克蛋白 (Heat Shock Protein); NK 细胞: 自然杀伤细胞 (Natural Killer Cell); NF- κ B: 核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa-B)。

3.1 多糖吸附镉的作用

在环境科学领域, 生物吸附是去除重金属的常用方法。多糖是一种天然聚合物, 具有多个官能团, 如氨基、羧基或羟基等, 能够以 π - π 相互作用、氢键或范德华力等不同方式与重金属离子结合, 并使金属离子络合物保持稳定^[45]。

近年来, 多糖已成功用作生物吸附剂去除水溶液中的重金属。从牛肝菌子实体中提取的多糖能够有效吸附水溶液中的镉和铅, 其主要成分为 α -(1 $\rightarrow$ 3)-D-甘露聚糖修饰的 α -(1 $\rightarrow$ 3)-D- 葡聚糖, 通过傅里叶变换红外光谱 (Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FT-IR) 光谱分析发现羟基和醚键基团参与多糖与镉和铅离子的结合^[46]。甲壳素能较好地吸附水溶液中的镉离子, 在 pH 值 5.41 时达到最高水平, 为 102 mg/g, 通过 FT-IR 分析发现, 甲壳素中的乙酰氨基和羟基参与了镉离子的去除^[47]。多项研究通过体内实验发现多糖能够减少镉在机体中的蓄积, 如黑木耳多糖能显著降低镉暴露鲤鱼脾、肝、鳃、肾、大脑、肌肉中的镉蓄积量^[26]。双歧杆菌胞外多糖能够减少镉暴露金鱼肌肉中镉含量, FT-IR 分析表明其结构中含有羟基、烷基、羰基和 α 型糖苷键^[27]。金针菇多糖能够促进镉排泄, 减少肠道对镉的吸收及镉暴露小鼠器官中的镉蓄积量, 其结构中含有羟基、羧基、糖醛酸、吡喃糖环^[30]。因此, 多糖可能是通过其结构中多种官能团, 如羟基、羧基、

氨基、羰基、巯基等与镉离子之间的相互作用在镉离子被机体吸收前与之结合形成络合物并促进镉的排出来减少镉对肝脏及其他器官的毒性。

3.2 多糖维护肠道稳态的作用

肠道是镉通过饮食进入人体后的第一道屏障, 近年来镉诱导肠道疾病的发病率逐渐上升。肠道菌群是重金属毒性作用的靶标, He 等^[48]研究表明镉处理会导致小鼠肠道菌群紊乱, 降低产短链脂肪菌的丰度, 下调短链脂肪酸受体的表达, 使粪便中乙酸、丙酸、丁酸的含量降低, 引发肠道炎症反应。肠道稳态的破坏会促进炎症因子通过门静脉进入肝脏, 从而导致肝损伤。Li 等^[49]研究表明, 镉暴露会破坏大口黑鲈鱼的肠道菌群和肠道屏障并引发肝脏炎症反应, 相关性分析表明肠道菌群与肝脏炎症因子显著相关。因此, 保护肠道也是缓解镉暴露对肝脏毒性效应的重要途径之一。

多糖不能被消化系统分解, 肠道微生物能够将多糖转化为具有生物活性的代谢物促进肠道健康^[50]。此外, 多糖可以通过促进肠上皮细胞粘液分泌和上调紧密连接蛋白的表达保护肠道屏障^[51]。马齿苋多糖能上调镉暴露小鼠结肠中黏蛋白 2 (Mucoprotein2, Muc2)、咬合蛋白 (Occludin)、紧密连接蛋白 1 (Claudin-1), 降低 F/B, 增加乳酸菌和产短链脂肪酸菌等有益菌的丰度, 增加粪便中 SCFAs 的含量。并通

过下调 TLR4/髓样分化因子(Myeloid Differentiation Factor 88, MyD88)/NF- κ B 通路改善镉诱导的肠道炎症,减少血清中脂多糖水平。此外,马齿苋多糖能通过抑制镉暴露小鼠肠道中 FXR/FGF15 轴增加肝脏胆汁酸的合成,抑制肠道对胆汁酸的吸收,增加粪便胆汁酸的排泄,从而减少镉在肝脏中的积累^[31]。Zhou 等^[32]探究了螺旋藻硒多糖对镉诱导肠肝损伤的保护作用。螺旋藻硒多糖通过上调紧密连接蛋白 4 和闭锁小带蛋白 1(Zonula Occluden-1, ZO-1)保护肠道屏障,减少肠道细胞凋亡。肠道菌群分析显示,螺旋藻硒多糖能够增加拟杆菌门的丰度,降低变形菌、螺杆菌的丰度,增加粪便中 SCFAs 的含量,且相关性分析表明瘤胃球菌和嗜黏蛋白阿克曼氏菌在介导肝脏炎症中发挥关键作用。对肝脏的分析表明,螺旋藻硒多糖能够提高镉暴露小鼠肝脏的抗氧化能力,降低炎症细胞因子水平,减轻镉诱导的小鼠肝损伤。因此,螺旋藻硒多糖能够通过维护肠道稳态缓解镉诱导的肝毒性。

综上,多糖通过维护肠道稳态缓解镉诱导肝毒性可能的机制主要为以下四种,①调节肠道菌群,降低 F/B 比率,增加产短链脂肪酸菌等有益菌丰度,抑制有害菌产生;②上调紧密连接蛋白,增强肠道屏障,减少脂多糖和炎症因子进入肝脏;③增加短链脂肪酸的含量抵抗镉的毒性;④调节胆汁酸受体增加肝脏中胆汁酸的合成,抑制肠道对胆汁酸的重吸收,促进镉的排泄。

3.3 多糖的抗氧化作用

多数研究表明氧化应激是镉诱导肝毒性的主要机制之一,镉暴露会间接诱导自由基生成,破坏抗氧化系统,引发免疫损伤及炎症反应,最终导致细胞凋亡^[52]。因此,使用抗氧化剂是缓解镉毒性的途径之一。多糖具有较好的抗氧化活性,在治疗肝病方面具有良好的前景,且不会引起明显的副作用。多糖的抗氧化能力与其组成和结构高度相关。一般来说,低分子量多糖含有更多的游离羟基可以清除自由基,而且自由基会使糖醛酸链断裂,所以糖醛酸含量高的多糖抗氧化活性更好,而且通常认为单糖组成更复杂生物活性更强^[53,54]。

Liu 等^[55]通过体外实验探讨了金针菇渣多糖对重金属毒性的保护作用,超声提取得到的金针菇渣多糖分子量为 335.3 kDa,由木糖、半乳糖、甘露糖为主的七种单糖组成且糖醛酸含量较高,能够清除镉、镍和铅暴露酵母细胞中的活性氧提高其生长速率,其良好的抗氧化活性可能是由于其结构中含有半乳糖和糖醛酸的原因。Dalel 等^[56]提取的蓝藻多糖由葡萄糖、半乳

糖为主的十种单糖组成,结构中含有糖醛酸和羟基。蓝藻多糖能恢复镉暴露大鼠肝脏中超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)活力、谷胱甘肽过氧化物酶、GSH、抗坏血酸水平,降低肝脏 MDA 含量和血清 ALT、AST 活力,缓解镉暴露大鼠的肝脏氧化应激与病理损伤。多糖能够改善镉诱导的肝脏氧化应激,但对其中机制的探索十分有限。已有多种研究表明多糖通过调节 Nrf2 信号通路缓解镉诱导其他器官的氧化损伤^[57,58]。且 Liu 等^[56]研究发现慈姑多糖能够通过上调 Nrf2 信号通路缓解包括镉在内的六种重金属诱导的人正常肝细胞和小鼠肝脏氧化应激。因此,调节 Nrf2 信号通路,上调抗氧化相关基因或蛋白,清除自由基,提高抗氧化酶活力是多糖缓解镉诱导肝损伤可能的机制之一。

3.4 多糖的免疫调节作用

免疫功能作为机体固有的防御机制,在对抗重金属毒性及其引起的炎症反应中具有重要作用。免疫器官的状态决定了机体的免疫功能,脾脏和胸腺在免疫系统具有关键作用。镉暴露会破坏脾脏、胸腺等免疫器官进而影响免疫细胞的活力和功能,如降低巨噬细胞的吞噬能力,减少 NK 细胞数量,诱导 T 细胞和 B 细胞凋亡等,免疫细胞在镉的刺激下会分泌细胞因子,从而引发炎症反应^[59]。

多糖具有良好的免疫调节功能,已有研究表明多糖能够缓解镉诱导的免疫系统紊乱。体外实验表明姬松茸多糖能下调镉暴露鸡外周血淋巴细胞中 TLR4、NF- κ B、干扰素调节因子 3 和细胞因子的表达^[60]。通过体内实验发现姬松茸多糖能够降低镉暴露鸡胸腺、滑囊中的细胞因子含量和 TLR4 的表达,降低肝脏中 HSP27、HSP40、HSP60、HSP70 和 HSP90 的表达和细胞因子的含量,提高抗氧化酶活力,缓解镉诱导的免疫损伤和肝损伤^[39]。当归多糖和黄芪多糖均能提高镉染毒大鼠胸腺和脾的器官指数,提高淋巴细胞转化能力和 NK 细胞活性,增加血清中抗炎细胞因子含量,降低转化生长因子- β 1 含量和 AST、ALT、乳酸脱氢酶活性,缓解镉诱导大鼠免疫损伤及肝损伤^[40,41]。综上,多糖缓解镉诱导的免疫损伤主要是通过下调 TLR4 和 HSP,增强免疫细胞活力,调节细胞因子,保护免疫器官实现的。

3.5 多糖的抗炎作用

镉诱导的炎症与心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病、骨质疏松症等发病率高度相关。多项研究表明,镉暴露会激活炎症小体及炎症相关信号通路,如丝裂

原活化蛋白激酶 (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) 和 NF- κ B, 并诱导炎症标志物上调^[61]。因此, 抑制炎症反应有助于缓解镉的毒性。

研究表明多糖能够在体外缓解镉诱导的炎症反应, Xie 等^[41]研究了黄芪多糖对镉暴露鸡外周血淋巴细胞的保护作用, 黄芪多糖能够通过增加细胞中抗氧化酶活力, 降低 MDA 含量, 下调 MDA5、NF- κ B 及其下游细胞因子白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) 的表达抑制镉诱导的细胞毒性。使用 NF- κ B 抑制剂或 MDA5 抑制剂处理细胞后, 结果与黄芪多糖组相似, 表明黄芪多糖能够通过下调 MDA5/NF- κ B 信号通路缓解镉诱导的炎症反应。池慧钦等^[42]研究表明, 夏枯草粗多糖能够通过下调 NF- κ B 通路, 降低细胞中 IL-1 β 、IL-6、白细胞介素-18、TNF- α 的含量改善镉诱导肾小管上皮细胞的炎症反应。在体内实验方面, Zhou 等^[32]研究表明, 螺旋藻硒多糖能抑制 NF- κ B/MAPK 炎症通路的启动, 减少肝脏中 TNF- α 、IL-1 β 、干扰素- γ 、白细胞介素-10 的含量, 抑制镉诱导的肝脏炎症和细胞凋亡。综上, 多糖能够通过下调 MAPK 和 NF- κ B 信号通路, 调节细胞因子, 抑制炎症反应, 缓解镉诱导的肝损伤。

3.6 多糖调节脂代谢的作用

镉暴露会激活脂质合成相关因子并抑制脂肪酸 β 氧化, 导致肝脏脂质积累, 诱导非酒精性脂肪肝, 镉诱导的肠道菌群紊乱及炎症反应也会促进肝脏脂肪变性^[62]。多糖具有良好的降脂活性, 有研究表明多糖能够缓解镉诱导的脂代谢紊乱。Jia 等^[44]研究发现灵芝多糖能够下调镉暴露鲤鱼肝脏中脂肪酸合成酶 (Fatty Acid Synthase, FAS)、脂肪酸转运蛋白和脂肪酸结合蛋白的表达, 上调肉碱棕榈酰转移酶 1 (Carnitine Palmitoyl Transferases 1, CPT1) 的表达并降低肌肉中总脂质、总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG) 的水平和血清中 AST 和 ALT 活力, 缓解镉诱导的肝脏脂代谢紊乱。

目前关于多糖调节镉诱导肝脏脂代谢紊乱的研究较少, 但多糖的降脂活性已被广泛报道, 如菊苣多糖能够激活肝脏中 AMP 依赖的蛋白激酶 (Adenosine 5'-Monophosphate-Activated Protein Kinase, AMPK), 下调乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl-CoA Carboxylase, ACC)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (Stearoyl-CoA Desaturase 1, SCD1)、FAS, 上调脂肪组织甘油三酯水解酶和 CPT1 的表达, 增加血清高密度脂蛋白胆固醇 (High Density Lipoprotein Cholesterol, HDL-C) 水平, 降低血清低密

度脂蛋白胆固醇 (Low Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)、TC、TG、ALT、AST 水平, 缓解大鼠非酒精性脂肪肝^[63]。线形硬毛藻多糖通过增强过氧化物酶体增殖物激活受体 (Peroxisome Proliferator Activated Receptor α , PPAR α) /CPT1/ 中链酰基辅酶 A 脱氢酶信号传导, 缓解非酒精性脂肪肝^[64]。综上, 调控脂代谢相关因子抑制脂质合成, 促进脂质转运和脂肪酸氧化是多糖缓解镉诱导脂代谢紊乱可能的机制。

4 总结与展望

综上所述, 多糖能够在缓解镉致肝损伤方面发挥重要作用, 主要包括以下几种途径: ①通过吸附镉, 促进镉排泄, 减少其在组织中的蓄积; ②调节肠道菌群及其代谢产物, 保护肠道屏障, 减少脂多糖和炎症因子进入肝脏; ③上调 Nrf2 信号通路抵抗氧化应激; ④保护免疫器官, 提高免疫细胞活性; ⑤下调 NF- κ B 和 MAPK 通路抑制炎症反应; ⑥抑制脂质合成, 促进脂肪酸氧化与分解, 缓解肝脏脂代谢紊乱 (图 2)。

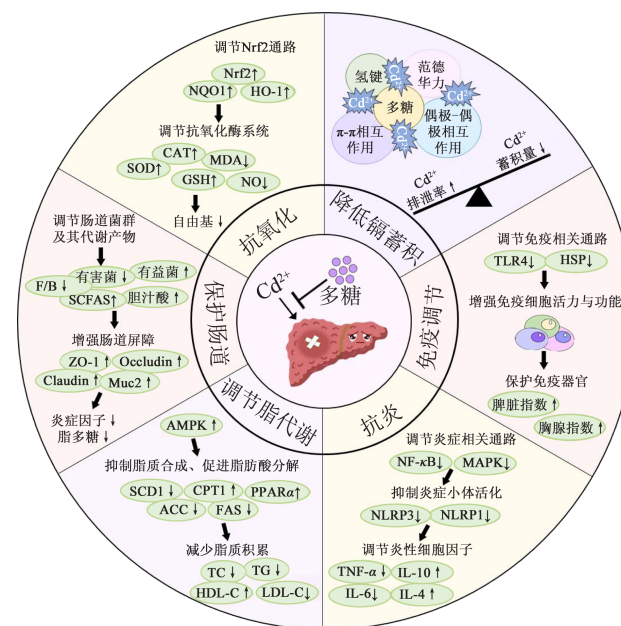


图 2 多糖缓解镉诱导肝损伤的作用机制

Fig.2 Mechanism of action of polysaccharides in alleviating cadmium-induced liver injury

镉中毒是重要的公共卫生问题, 多糖虽在一定程度上能缓解镉诱导的肝损伤, 但将其用于缓解镉的毒性仍面临一些挑战, ①由于多糖化学结构和空间构象的复杂性和不稳定性, 对多糖结构的精准解析有一定难度, 关于多糖具体结构与其相应药理作用的认识尚不明确; ②多糖虽能吸附金属离子, 但存在靶向性差的缺点; ③与螯合剂等药物相比多糖缓解镉中毒的效果不够显著; ④有关多糖缓解镉毒性的相关研究大多

处于试验阶段,实际应用尚未成熟,需要进一步加强。未来可深入研究并解析多糖的结构,进一步阐明其构效关系。其次,对多糖分子进行修饰从而克服现有缺点并增强其生物活性也尤为关键。关于镉诱导机体损伤的具体机制也需深入探究,从而为镉中毒的防治提供理论基础。

参考文献

- [1] BÖHLANDT A, SCHIERL R, DIEMER J, et al. High concentrations of cadmium, cerium and lanthanum in indoor air due to environmental tobacco smoke [J]. *Science of the Total Environment*, 2012, 414: 738-741.
- [2] SEARS C G, POULSEN A H, ELIOT M, et al. Urine cadmium and acute myocardial infarction among never smokers in the danish diet, cancer and health cohort [J]. *Environment International*, 2021, 150: 106428.
- [3] MA S Y, ZHANG J, XU C, et al. Increased serum levels of cadmium are associated with an elevated risk of cardiovascular disease in adults [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2022, 29: 1836-1844.
- [4] JIANG X H, LI W X, TAN M X, et al. Identification of miRNAs involved in liver injury induced by chronic exposure to cadmium [J]. *Toxicology*, 2022, 469: 153133.
- [5] UNSAL V, DALKIRAN T, ÇİÇEK M, et al. The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: a review [J]. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2020, 10(2): 184.
- [6] ZHAI Q X, LIU Y, WANG C, et al. Increased cadmium excretion due to oral administration of *Lactobacillus plantarum* strains by regulating enterohepatic circulation in mice [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(14): 3956-3965.
- [7] MOHANTA B, SEN D J, MAHANTI B, et al. Antioxidant potential of herbal polysaccharides: an overview on recent researches [J]. *Sensors International*, 2022, 3: 100158.
- [8] YANG L N, LI L, WU X H, et al. The effect of natural soluble polysaccharides on the type 2 diabetes through modulating gut microbiota: A review [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, 28(26): 5368-5385.
- [9] EL-GHOUL Y, ALMINDER F M, ALSUBAIE F M, et al. Recent advances in functional polymer materials for energy, water, and biomedical applications: a review [J]. *Polymers*, 2021, 13(24): 4327.
- [10] 翟齐啸.乳酸菌减除镉危害的作用及机制研究[D].无锡:江南大学,2015.
- [11] CUYERS A, PLUSQUIN M, REMANS T, et al. Cadmium stress: an oxidative challenge [J]. *Biomaterials*, 2010, 23: 927-940.
- [12] WATANABE M, HENMI K, OGAWA K, et al. Cadmium-dependent generation of reactive oxygen species and mitochondrial DNA breaks in photosynthetic and non-photosynthetic strains of *Euglena gracilis* [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2003, 134(2): 227-234.
- [13] RIKANS L E, YAMANO T. Mechanisms of cadmium-mediated acute hepatotoxicity [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2000, 14(2): 110-117.
- [14] LEE J W, JO A H, LEE D C, et al. Review of cadmium toxicity effects on fish: oxidative stress and immune responses [J]. *Environmental Research*, 2023, 236: 116600.
- [15] OHTANI N, HARA E. Gut-liver axis-mediated mechanism of liver cancer: a special focus on the role of gut microbiota [J]. *Cancer Science*, 2021, 112(11): 4433-4443.
- [16] CHEN D W, RAN D, WANG C, et al. Role of mitochondrial dysfunction and PINK1/Parkin-mediated mitophagy in Cd-induced hepatic lipid accumulation in chicken embryos [J]. *Life Sciences*, 2021, 284: 119906.
- [17] ACHARYA P, CHOUHAN K, WEISKIRCHEN S, et al. Cellular mechanisms of liver fibrosis [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 671640.
- [18] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(7): 397-411.
- [19] CUI W, ZHOU S, WANG Y L, et al. Cadmium exposure activates the PI3K/AKT signaling pathway through miRNA-21, induces an increase in M1 polarization of macrophages, and leads to fibrosis of pig liver tissue [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 228: 113015.
- [20] 彭德莲,刘霞,黄亚东,等.人金属硫蛋白在乳酸菌中的融合表达及其预防食源性镉污染的应用[J].中国生物工程杂志,2018,38(3): 41-50.
- [21] ZHANG C, GE J, LV M W, et al. Selenium prevent cadmium-induced hepatotoxicity through modulation of endoplasmic reticulum-resident selenoproteins and attenuation of endoplasmic reticulum stress [J]. *Environmental Pollution*, 2020, 260: 113873.
- [22] KIM S C, BYUN S H, YANG C H, et al. Cytoprotective effects of *Glycyrrhizae radix* extract and its active component liquiritigenin against cadmium-induced toxicity (effects on bad translocation and cytochrome c-mediated PARP cleavage) [J]. *Toxicology*, 2004, 197(3): 239-251.
- [23] LI W, WU D, WEI B, et al. Anti-tumor effect of cactus polysaccharides on lung squamous carcinoma cells (SK-MES-1) [J]. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2014, 11(5): 99-104.
- [24] 李变丽,陈华国,赵超,等.桑葚多糖对镉源性肝损伤小鼠的保护作用[J].食品科学,2022,43(1):135-141.
- [25] ZHAO T, YANG M, MA L N, et al. Structural modification and biological activity of polysaccharides [J]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5416.
- [26] 王红涛,李大吉,李昕芮,等.富硒黑木耳多糖对鲤鱼镉暴露的减毒作用[J].中国兽医杂志,2023,59(11):19-24.
- [27] 王英.长双歧杆菌胞外多糖生物合成途径及其对镉胁迫下金鱼的保护作用[D].呼和浩特:内蒙古大学,2020.

- [28] ZHOU N, LONG H R, WANG C H, et al. Characterization of selenium-containing polysaccharide from *Spirulina platensis* and its protective role against Cd-induced toxicity [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 164: 2465-2476.
- [29] 刘敏,张岚,王丹,等.山药硒多糖对镉暴露小鼠镉蓄积和氧化应激的缓解作用[J].食品研究与开发,2023,44(21): 51-56.
- [30] HAO R L, ZHOU X, ZHAO X Y, et al. *Flammulina velutipes* polysaccharide counteracts cadmium-induced gut injury in mice via modulating gut inflammation, gut microbiota and intestinal barrier [J]. Science of the Total Environment, 2023, 877: 162910.
- [31] TIAN X N, DING Y X, KONG Y, et al. Purslane (*Portulaca oleracea* L.) attenuates cadmium-induced hepatorenal and colonic damage in mice: role of chelation, antioxidant and intestinal microecological regulation [J]. Phytomedicine, 2021, 92: 153716.
- [32] ZHOU N, LONG H R, YU L, et al. Selenium-containing polysaccharide from *Spirulina platensis* alleviates Cd-induced toxicity in mice by inhibiting liver inflammation mediated by gut microbiota [J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 950062.
- [33] SFAR M, SOUID G, MZOUGH I Z, et al. Hepatoprotective effect against cadmium-induced liver toxicity in rats of *Foeniculum vulgare* seed polysaccharides [J]. Chemistry Africa, 2023, 6(4): 1753-1765.
- [34] BELHAJ D, ATHMOUNI K, AHMED M B, et al. Polysaccharides from *Phormidium versicolor* (NCC466) protecting HepG2 human hepatocellular carcinoma cells and rat liver tissues from cadmium toxicity: evidence from *in vitro* and *in vivo* tests [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 113: 813-820.
- [35] TEKA N, ALMINDER E F M, SOUID G, et al. Characterization of polysaccharides sequentially extracted from allium roseum leaves and their hepatoprotective effects against cadmium induced toxicity in mouse liver [J]. Antioxidants, 2022, 11(10): 1866.
- [36] ATHMOUNI K, BELHAJ D, EL FEKI A, et al. Optimization, antioxidant properties and GC-MS analysis of *Periploma angustifolia* polysaccharides and chelation therapy on cadmium-induced toxicity in human HepG2 cells line and rat liver [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 108: 853-862.
- [37] 官守涛,唐微,赵杰,等.山药多糖对镉致小鼠急性肝损伤的预防作用[J].湖北医药学院学报,2013,2:115-117.
- [38] VARONI M V, PASCIU V, GADAU S D, et al. Possible antioxidant effect of lycium barbarum polysaccharides on hepatic cadmium-induced oxidative stress in rats [J]. Environmental Science and Pollution Research, 2017, 24: 2946-2955.
- [39] HU X Q, ZHANG R L, XIE Y Y, et al. The protective effects of polysaccharides from *Agaricus blazei* Murill against cadmium-induced oxidant stress and inflammatory damage in chicken livers [J]. Biological Trace Element Research, 2017, 178: 117-126.
- [40] 刘永琦,颜春鲁,安方玉,等.当归多糖对镉染毒大鼠肝损伤及免疫损伤的影响[J].解放军药理学学报,2018,34(2):101-104.
- [41] 安方玉,颜春鲁,刘永琦,等.黄芪多糖对镉染毒大鼠免疫功能损伤及氧化应激损伤的保护作用[J].中国老年学杂志,2019,2:400-403.
- [42] 池慧钦,黎姿茵,宋佳,等.夏枯草粗多糖对镉诱导肾小管上皮细胞炎症反应的调节作用[J].现代食品科技,2021,37(6):1-9.
- [43] XIE W Q, GE M, LI G X, et al. Astragalus polysaccharide protect against cadmium-induced cytotoxicity through the MDA5/NF- κ B pathway in chicken peripheral blood lymphocytes [J]. Molecules, 2017, 22(10): 1610.
- [44] JIA D S, TANG Y J, QIN F X, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide alleviates Cd toxicity in common carp (*Cyprinus carpio*): neuropeptide, growth performance and lipid accumulation [J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology, 2023, 271: 109663.
- [45] NA Y, LEE J, LEE S H, et al. Removal of heavy metals by polysaccharide: a review [J]. Polymer-Plastics Technology and Materials, 2020, 59(16): 1770-1790.
- [46] CHOMA A, NOWAK K, KOMANIECKA I, et al. Chemical characterization of alkali-soluble polysaccharides isolated from a *Boletus edulis* (Bull.) fruiting body and their potential for heavy metal biosorption [J]. Food Chemistry, 2018, 266: 329-334.
- [47] XIONG C. Adsorption of cadmium (II) by chitin [J]. Journal of the Chemical Society of Pakistan, 2010, 32(6): 429.
- [48] HE X W, QI Z D, HOU H, et al. Structural and functional alterations of gut microbiome in mice induced by chronic cadmium exposure [J]. Chemosphere, 2020, 246: 125747.
- [49] JIANG L, WU Q H, BAO S S, et al. Cadmium stress induces gut microbiota imbalance and consequent activation of the gut-liver axis leading to liver injury and inflammation response in largemouth bass (*Micropterus salmoides*) [J]. Frontiers in Marine Science, 2024, 11: 1449091.
- [50] HE Y S, MA J, FAN X Y, et al. The key role of gut-liver axis in pyrrolizidine alkaloid-induced hepatotoxicity and enterotoxicity [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2021, 11(12): 3820-3835.
- [51] SAURUK DA SILVA K, CARLA DA SILVEIRA B, BUENO L R, et al. Beneficial effects of polysaccharides on the epithelial barrier function in intestinal mucositis [J]. Frontiers in Physiology, 2021, 12: 714846.
- [52] KHANRA R, DEWANJEE S, DUA T K, et al. *Abroma augusta* L.(Malvaceae) leaf extract attenuates diabetes induced nephropathy and cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response [J]. Journal of Translational Medicine, 2015, 13(1): 1-14.
- [53] JIA Y N, XUE Z H, WANG Y J, et al. Chemical structure and inhibition on α -glucosidase of polysaccharides from corn silk by fractional precipitation [J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 252: 117185.
- [54] ZHENG L, MA Y H, ZHANG Y J, et al. Increased antioxidant activity and improved structural characterization of sulfuric acid-treated stepwise degraded polysaccharides from *Pholiota nameko* PN-01 [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 166: 1220-1229.
- [55] LIU Y Y, SUN Y, LI H L, et al. Optimization of ultrasonic extraction of polysaccharides from *Flammulina velutipes* residue and its protective effect against heavy metal toxicity [J]. Industrial Crops and Products, 2022, 187: 115422.

- [56] SHEN R, LIU D S, HOU C C, et al. Protective effect of *Potentilla anserina* polysaccharide on cadmium-induced nephrotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. Food & Function, 2017, 8(10): 3636-3646.
- [57] BIN-JUMAH M N, NADEEM M S, GILANI S J, et al. Novelkaraya gum micro-particles loaded *Ganoderma lucidum* polysaccharide regulate sex hormones, oxidative stress and inflammatory cytokine levels in cadmium induced testicular toxicity in experimental animals [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 194: 338-346.
- [58] LIU H S, ZHOU M Y, ZHANG X, et al. *Sagittaria sagittifolia* polysaccharide protects against six-heavy-metal-induced hepatic injury associated with the activation of Nrf2 pathway to regulate oxidative stress and apoptosis [J]. Journal of Inorganic Biochemistry, 2022, 232: 111810.
- [59] WANG Z N, SUN Y, YAO W B, et al. Effects of cadmium exposure on the immune system and immunoregulation [J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 695484.
- [60] LV A, GE M, HU X Q, et al. Effects of *Agaricus blazei* Murill polysaccharide on cadmium poisoning on the MDA5 signaling pathway and antioxidant function of chicken peripheral blood lymphocytes [J]. Biological Trace Element Research, 2018, 181: 122-132.
- [61] OLSZOWSKI T, BARANOWSKA-BOSIACKA I, GUTOWSKA I, et al. Pro-inflammatory properties of cadmium [J]. Acta Biochimica Polonica, 2012, 59(4): 86.
- [62] SOUZA-ARROYO V, FABIÁN J J, BUCIO-ORTIZ L, et al. The mechanism of the cadmium-induced toxicity and cellular response in the liver [J]. Toxicology, 2022, 480: 153339.
- [63] WU Y L, ZHOU F, JIANG H T, et al. Chicory (*Cichorium intybus* L.) polysaccharides attenuate high-fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease via AMPK activation [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 118: 886-895.
- [64] CHU X R, ZHOU Y, ZHANG S M, et al. *Chaetomorpha linum* polysaccharides alleviate NAFLD in mice by enhancing the PPAR α /CPT-1/MCAD signaling [J]. Lipids in Health and Disease, 2022, 21(1): 140.