

中药多糖免疫调节作用机制的研究进展

陆艳¹, 王丝雨², 何玲², 蒋科澎², 周芳美^{2*}

¹浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州

²浙江中医药大学医学技术学院, 浙江 杭州

Email: *2271398961@qq.com

收稿日期: 2021年8月6日; 录用日期: 2021年9月3日; 发布日期: 2021年9月10日

摘要

多糖是人体生命活动中不可缺少的生物大分子物质, 具有免疫调节、抗肿瘤、抗氧化等多种生物活性, 其中中药多糖对机体的免疫调节有广泛的应用范围和重要的研究意义。近年来, 中药多糖由于其对人体有免疫调节活性且毒副作用小、疗效确切、物质来源广泛, 而受到世界医学科学研究者的青睐。因此, 中药多糖的免疫调节作用一直是研究的热点领域。本文就中药多糖免疫调节的作用机制加以综述, 并从免疫细胞、受体和免疫信号通路方面系统地阐明多糖的免疫调节作用机制, 有助于多糖类药物的开发应用和研究。

关键词

中药多糖, 免疫调节, 免疫细胞, 受体, 信号通路

Recent Advances on Immune Regulatory Mechanism of Polysaccharides from Traditional Chinese Medicine

Yan Lu¹, Siyu Wang², Ling He², Kepeng Jiang², Fangmei Zhou^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou Zhejiang

²College of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Email: *2271398961@qq.com

Received: Aug. 6th, 2021; accepted: Sep. 3rd, 2021; published: Sep. 10th, 2021

Abstract

Polysaccharide is an indispensable biomacromolecule in life, which has a variety of biological ac-

*通讯作者。

文章引用: 陆艳, 王丝雨, 何玲, 蒋科澎, 周芳美. 中药多糖免疫调节作用机制的研究进展[J]. 药物资讯, 2021, 10(5): 283-289. DOI: 10.12677/pi.2021.105036

tivities, such as immune regulation, anti-tumor, anti-oxidation, and so on. Among them, polysaccharide of Traditional Chinese medicine has a wide range of application and important significance to the immune regulation of the body. In recent years, traditional Chinese medicine polysaccharides are favored by medical researchers all over the world because of their immunomodulatory activity, less toxic and side effects, exact curative effect, and wide material sources. Therefore, the immunomodulatory effect of traditional Chinese medicine polysaccharides has always been a hot research field. This paper expounds on the immune promoting and immunosuppressive effects of traditional Chinese medicine polysaccharides, and summarizes the effects of traditional Chinese medicine on immune cells, receptors, and immune signal pathways, which is helpful to clarify the internal mechanism of traditional Chinese medicine polysaccharides immunomodulatory effect, so as to provide a new theoretical basis for the discovery and development of new polysaccharide immunomodulatory drugs in the future.

Keywords

Traditional Chinese Medicine Polysaccharides, Immunological Regulation, Immune Cell, Receptor, Signaling Pathway

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

免疫系统是机体的重要的防御屏障，它能识别和清除异物，并识别恶性细胞，以维持自身的稳定。但在现代社会中，污染、工作压力和免疫抑制剂等外界因素都会降低人体的抵抗力和免疫力，从而导致疾病的恶化和潜伏性感染的重新激活，成为危害人体健康的主要因素之一。特别是当下新冠疫情流行，免疫力低下已经成为新冠感染的重要原因。因此，维持机体免疫平衡在多种疾病的治疗和预防中起重要作用。

多糖是一类由醛糖或酮糖通过糖苷键连接而成的多聚物，是由单糖组成的天然大分子，几乎存在于所有生物中，具有多方面的生物活性和功能[1]。中药多糖可以与细胞表面的不同受体结合，激活细胞内信号通路，进而活化免疫细胞，促进细胞因子的释放，从而启动免疫调节与免疫应答，介导机体免疫反应，是临床上重要的免疫调节剂[2]。因此，本文对中药多糖免疫调节的作用机制加以综述，以期为今后发现和研发新型多糖免疫调节药物提供新的理论依据。

2. 中药多糖对免疫细胞的调节作用

2.1. 对树突状细胞的调节作用

树突状细胞(dendritic cell, DC)是机体内一种强有力的专职抗原提呈细胞，能够有效的摄取、加工和呈递抗原，有免疫应答和免疫耐受的双重角色，对维持机体免疫平衡起重要作用，是机体免疫系统的重要组成部分[3]。

大量研究表明，中药多糖对 DC 的发育成熟及功能产生具有促进作用[4]。蘑菇多糖中的碱溶性多糖(mPRSon)和水溶性多糖-蛋白质复合物(PRW)均可诱导 DC 表型成熟和功能成熟。其中 PRW 能诱导小鼠骨髓源性树突状细胞的功能成熟和表型成熟，显著上调 CD40、CD80 和 CD86；mPRSon 则可上调膜表型标志物 CD86 的表达[5]。因此，中药多糖可通过促进 DC 成熟，从而促进机体免疫力提高。边亚彬[6]

研究发现黄芪多糖能够使 DC 细胞体积增大, 显著增加 IL-12、TNF- α 、IL-6 的分泌($P < 0.01$)和细胞因子 mRNA 的表达, 并且黄芪多糖作用于 DC 后, DC 能够促进 T 细胞增殖。综上, 中药多糖对 DC 成熟的促进作用在中药的免疫调节作用中发挥重要作用, 是中药免疫调节作用的重要机制。

2.2. 对巨噬细胞的调节作用

巨噬细胞(macrophages)是来源于单核细胞的重要免疫细胞, 在先天免疫和获得性免疫的调控中发挥着重要的作用, 是非特异性免疫反应的重要效应细胞。巨噬细胞有强大的吞噬能力, 其能够识别抗原性异物并吞噬异物入胞内, 启动免疫应答[7]。

中药多糖可通过激活巨噬细胞、改变巨噬细胞的形态、促进巨噬细胞分泌细胞因子等途径增强其吞噬活性, 从而进行免疫调节[8]。黄芪多糖是肿瘤化疗时的免疫佐剂, 有研究发现[9]黄芪多糖对巨噬细胞的激活作用可能是其调节机体免疫的重要机制。芦荟广泛用于预防或治疗皮肤病, 代谢性疾病, 心血管疾病和癌症, 具有免疫调节作用, 其中甘露聚糖是芦荟的主要生物活性多糖之一。最近甘露聚糖被发现能够通过刺激巨噬细胞, 从而促进巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6, 促进 NO 释放, 使表面抗原的表达增加, 从而增强机体免疫力[10]。此外, 激活巨噬细胞中的 RAW264.7 细胞, 使巨噬细胞的形态发生改变, 增加 TNF- α 、IL-6 的表达也是甘露聚糖发挥其免疫调节作用的重要机制[11]。综上, 巨噬细胞是中药多糖调节机体免疫的重要物质基础, 在机体的免疫应答中有关键作用。

2.3. 对 NK 细胞的调节作用

NK 细胞是固有免疫的主要免疫细胞, 可以识别机体中的异常细胞, 并通过抑制细胞表面受体杀死靶细胞, 是机体抗肿瘤、抗感染的重要免疫因素[12]。

NK 细胞是中药多糖发挥其免疫调节作用的重要介质, 中药多糖通常可通过诱导自然杀伤细胞的增殖和活化, 增强自然杀伤细胞的杀伤作用, 发挥其抗肿瘤等免疫活性作用。平菇多糖对癌细胞有很强的抑制作用, 能增强机体免疫功能。有研究发现[13]诱导 NK 细胞对肺癌和乳腺癌细胞的杀伤作用是平菇多糖实现增强机体免疫力的关键。此外, 中药多糖也可通过激活 NK 细胞, 促进 IFN- γ 、TNF- α 分泌, 从而杀死病原体并诱导其他免疫细胞活化。马丙旭等[14]研究发现 NK 细胞联合当归多糖对结肠癌细胞具有协同杀伤作用, 其协同杀伤作用可能与当归多糖促进 NK 细胞分泌 TNF- α 、IFN- γ 增强其杀伤能力, 促进肿瘤细胞高表达 MICA、MICB、uLBP1 相关。熟地黄多糖也被发现可通过促进体内 NK 细胞的增殖和活化增强 IFN- γ 的分泌和 CD69 的表达, 从而发挥其抗肿瘤作用[15]。

2.4. 对 T、B 淋巴细胞的调节作用

T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞是两种重要的免疫细胞, T 淋巴细胞介导细胞免疫, 是观测机体细胞免疫水平的重要指标[16]; B 淋巴细胞介导体液免疫, 当其受到抗原刺激活化后, 会产生抗体和细胞因子, 向 T 淋巴细胞呈递抗原并调节免疫反应[17]。因此, 他们对自身免疫疾病、恶性肿瘤等免疫性疾病的诊断治疗有重要作用。

T、B 淋巴细胞是中药多糖免疫调节过程中的重要介质。Liu 等人[18]在研究中发现白术多糖可刺激脾淋巴细胞增殖并调节 B 细胞和 CTL 活性, 使体液免疫和细胞免疫的免疫活性显著增强, 具有良好的免疫增强活性。CD4⁺ T 细胞是促进 B 细胞抗体产生的必需细胞, 中药多糖可通过促进 CD4⁺ T 细胞的增殖从而增强免疫应答。有研究表明[19]海藻多糖可促进 CD4⁺ Th 细胞的增殖, 诱导体内 TNF- α 和 IL-10 的产生, 从而显现出其免疫增强活性。综上, 中药多糖可通过 T、B 淋巴细胞二者介导细胞免疫和体液免疫, 刺激淋巴细胞的增殖, 表现出强大的免疫增强作用。

3. 中药多糖对受体的调节作用

3.1. Toll 样受体

Toll 样受体(TLRs)是一种模式识别受体,其广泛存在于巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞中,可通过识别细胞表面的病原相关分子参与免疫应答[20]。

中药多糖是 TLRs 的重要配体,其能与表面的 TLRs 结合并激活相关的细胞内信号通路,进而活化免疫细胞,促进细胞因子释放,介导机体免疫反应。有研究发现[21]灵芝多糖具有抗癌特性,能够通过 TLR-4 相关的 MAPK/NF- κ B 信号通路诱导巨噬细胞,调控巨噬细胞的吞噬能力,NO 和细胞因子的产生以及抑癌细胞的活性与转移。Wei 等[22]研究黄芪多糖发现其通过 pERK、pJNK 和 pp38 的产生以及 NF- κ B 的转运触发 TLR4 介导的信号通路,进而激活巨噬细胞,促进 TNF- α 、IL-6 和 NO 产生,表现出较强的免疫增强活性。综上,TLRs 在固有免疫和适应性免疫中扮演重要角色,是中药多糖调节机体免疫功能并发挥抗肿瘤作用的重要监视者和调控者。

3.2. C 型凝集素受体

C 型凝集素受体(CLRs)是一种高表达于巨噬细胞和树突状细胞的模式识别受体,其不仅能识别抗原传递信号,还能够协助巨噬细胞和树突状细胞诱导机体免疫,在机体免疫中发挥重要作用[23]。

中药多糖通过 CLR 受体家族的介导,激活巨噬细胞和树突状细胞,发挥其强大的免疫调节作用。竹荪是“草八珍”之一,营养丰富,其有效成分可补充人体必需的营养物质,提高机体的免疫抗病能力。Deng 等[24]人研究发现竹荪多糖可通过上调 Dectin-1, TLR 受体表达,激活巨噬细胞,使其吞噬细胞活性增强,进而增加 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌,增强机体免疫力,表现出显著的抗癌活性。甘露糖受体(MR)是 CLR 的重要组成部分,可识别糖类分子,通过参与巨噬细胞的吞噬作用作用,来维持内环境稳定,是重要的免疫防御受体。Li 等[25]研究发现灵芝多糖的免疫反应需要巨噬细胞中 MR 的识别,通过增加 IL-10、抑制吞噬作用和 IL-1 β 的分泌控制脂多糖 LPS 触发的炎症反应。以上均证实 CLR 是中药多糖发挥免疫调节作用的重要机制与靶点。

3.3. 补体 III 型受体

补体 III 型受体(CR3)广泛分布于巨噬细胞、NK 细胞、淋巴细胞等免疫细胞表面,介导多种配体的识别,并调节其对各种配体的特异性[26]。

中药多糖可与 CR3 识别结合,激活信号通路,激活免疫细胞活性,表现出其免疫调节活性。Lan 等[27]研究发现龙眼多糖可通过 Ca²⁺和 CR3 介导的 MAPKs 和 PI3K-AKT 信号通路诱导巨噬细胞激活,显著增加巨噬细胞的吞噬能力,促进 NO、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的产生,从而抑制脂多糖引起的炎症反应。Khamphone Yelithao 等[28]采用 RAW264.7 细胞和 NK 细胞对免疫增强作用进行评价,发现黄精多糖可通过 CR3 和 TLR2 介导的信号通路刺激 NK 细胞,通过 MR 和 TLR4 介导的信号通路激活 RAW264.7 细胞,揭示黄精多糖具有较强的免疫增强活性。以上均说明 CR3 是中药多糖调节机体免疫力的重要物质基础,主要通过相关信号通路的激活介导免疫反应。

4. 信号通路对中药多糖免疫调节的介导

4.1. MAPK 通路

MAPK 包括 ERK, p38 和 JNK MAPK 家族,他们是细胞生理学、细胞病理学和包括癌症在内的许多疾病的重要调节因子[29]。MAPK 信号通路下游底物,如转录因子、蛋白激酶等的磷酸化参与等多种生

物学应答, 中药多糖可通过 MAPK 信号通路从而调控免疫细胞和细胞因子的表达, 调节机体免疫反应。HU 等[30]人研究发现, 黄柏多糖通过阻断 MAPK 信号通路的激活, 抑制 NF- κ B 和 AP-1 的转位, 降低炎症细胞因子的表达, 起到抗炎作用。有学者发现[31]丹参多糖通过 MAPK 和 NF- κ B 信号通路, 对 T 淋巴细胞产生特异性的免疫调节作用。中药多糖也可通过 MAPK 信号通路对自噬体进行调控, 表现出抗癌免疫活性。Pan 等[32]人研究证实, 灵芝多糖通过激活 MAPK/ERK 通路, 诱导的自噬体积累和凋亡, 抑制肿瘤生长并抑制自噬通量, 起到良好的抗癌作用。综上, MAPK 在机体的免疫反应中有重要作用, 介导多种中药多糖的免疫调节反应。

4.2. JAK-STAT 通路

JAK-STAT 通路炎症、癌症和自身免疫性疾病(包括类风湿关节炎、炎症性肠病等)的发病机制有关[33]。有研究表明[34]南瓜果多糖可通过下调 JAK2/STAT3 信号转导通路, 直接诱导 HepG2 细胞凋亡, 有助于肝癌治疗。板蓝根多糖通过激活 JAK/STAT 信号通路, 增加 p-STAT-1、p-STAT-2、p-JAK1、p-TYK2、OAS1 和 Mx 在 HepG2.2.15 细胞中的表达, 从而抑制乙型肝炎病毒(HBV) [35]。综上, JAK-STAT 通路是中药多糖调节机体免疫力的重要机制, 中药多糖可通过 JAK-STAT 通路增强自身免疫力, 实现对病毒、对癌细胞的抵抗作用。

4.3. NF- κ B 通路

NF- κ B 调控的基因范围广泛, 在免疫过程中起重要作用, 且其与多种疾病有明显的联系。NF- κ B 可通过暴露于炎症因子、病毒感染、淋巴细胞活化以及其他刺激而被激活[36]。中药多糖则可通过此机制, 在机体处于炎症或病毒感染时激活 NF- κ B, 增强机体免疫力。Mohammad Raish 等[37]人研究发现, 苦瓜多糖通过抑制 NF- κ B, 减少 MPO、TNF- α 和 IL-6 的分泌, 提高谷胱甘肽和过氧化氢酶活性, 从而抑制胃炎症和氧化应激。白术多糖也可通过 TLR4-MyD88-NF- κ B 信号转导, 显著增加 IL-2、IL-4、IFN- γ 和 TNF- α 的分泌, 显著增加脾脏 TLR4、MyD88、TRAF6、TRAF3 和 NF- κ B 的 mRNA 和蛋白质表达, 从而增强小鼠脾脏的免疫应答能力[38]。

5. 结语与展望

免疫力是机体抵御各种疾病的重要防线, 当机体免疫失衡时, 会造成系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和溃疡性结肠炎等疾病。现临床常用的免疫调节剂有干扰素、胸腺肽和多糖等。其中, 中药多糖因成本较低、药理作用广泛、副作用低等优势而受到国内外的广泛重视。已有实验证明中药多糖能够通过其免疫调节活性对许多疾病起到预防和治疗作用。但因为中药多糖来源广泛, 药理作用复杂, 许多研究仍处于初步阶段, 尚未明晰, 限制了中药多糖在临床上的应用。因此, 对于中药多糖的免疫调节作用的研究仍然任重道远。明确中药多糖的免疫调节作用的深层机制, 了解中药多糖免疫调节作用对于疾病的治疗和预防机制并将其应用于临床将是我们面临的挑战。中药多糖有其独特的理论体系, 相信今后通过免疫药理学来深入研究各类中药对机体的免疫调节作用, 我们从中寻找出更好的免疫调节药物, 使其在医药和功能性食品等领域有更广阔的应用。

基金项目

2020 年浙江省医药卫生科技计划项目(编号: 2020RC084)。

参考文献

[1] 邢娜, 舒尊鹏, 徐炳清, 等. 枳壳多糖 CALB-1 的提取、分离纯化及免疫调节活性研究[J]. 中草药, 2015, 46(5):

- 639-644.
- [2] 汲晨锋, 陈锦瑞, 张子依. 植物多糖受体研究进展[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(21): 1766-1772.
- [3] Thwe, P.M., Pelgrom, L.R., Cooper, R., *et al.* (2017) Cell-Intrinsic Glycogen Metabolism Supports Early Glycolytic Reprogramming Required for Dendritic Cell Immune Responses. *Cell Metabolism*, **26**, 558-567. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.012>
- [4] 张书磊. 灵芝多糖的纳米化及对树突状细胞的免疫调节和抗肿瘤研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [5] Liu, C., Choi, M.W., Xue, X., *et al.* (2019) Immunomodulatory Effect of Structurally Characterized Mushroom Sclerotial Polysaccharides Isolated from *Polyporus rhinoceros* on Bone Marrow Dendritic Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 12137-12143. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03294>
- [6] 边亚彬. 发酵黄芪多糖的制备及其对小鼠树突状细胞成熟相关信号通路的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国农业科学院, 2017.
- [7] 王蓉, 李胜男, 陈春, 等. 沙棘多糖对巨噬细胞和免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究[J]. 中南药学. 2020, 18(3): 384-388.
- [8] 李淑芳, 史天洁, 左绍远. 植物多糖免疫活性研究进展[J]. 安徽农业科学, 2020, 48(10): 16-18.
- [9] Li, W., Hu, X., Wang, S., *et al.* (2020) Characterization and Anti-Tumor Bioactivity of Astragalus Polysaccharides by Immunomodulation. *International Journal of Biological Macromolecules*, **145**, 985-997. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.189>
- [10] Kumar, S. and Kumar, R. (2019) Role of Acemannan O-acetyl Group in Murine Radioprotection. *Carbohydrate Polymers*, **207**, 460-470. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.12.003>
- [11] Liu, C., Cui, Y., Pi, F., *et al.* (2019) Extraction, Purification, Structural Characteristics, Biological Activities and Pharmacological Applications of Acemannan, a Polysaccharide from *Aloe vera*: A Review. *Molecules*, **24**, 1554. <https://doi.org/10.3390/molecules24081554>
- [12] Grudzien, M. and Rapak, A. (2018) Effect of Natural Compounds on NK Cell Activation. *Journal of Immunology Research*, **2018**, Article ID: 4868417. <https://doi.org/10.1155/2018/4868417>
- [13] El-Deeb, N.M., El-Adawi, H.I., El-Wahab, A.E.A., *et al.* (2019) Modulation of NKG2D, KIR2DL and Cytokine Production by *Pleurotus ostreatus* Glucan Enhances Natural Killer Cell Cytotoxicity toward Cancer Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **7**, 165. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00165>
- [14] 马丙旭, 席作武, 牛明了, 等. NK 细胞联合当归多糖对结肠癌细胞的体外协同杀伤作用及机制研究[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(9): 796-801.
- [15] Xu, L., Zhang, W., Zeng, L., *et al.* (2017) *Rehmannia glutinosa* Polysaccharide Induced an Anti-Cancer Effect by Activating Natural Killer Cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, **105**, 680-685. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.090>
- [16] 秀仁杰. 唐古特白刺果多糖与黑果枸杞多糖对免疫受抑小鼠 IFN- γ 及 T/NK 细胞的影响[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2015.
- [17] Taher, T.E., Bystrom, J., Ong, V.H., *et al.* (2017) Intracellular B Lymphocyte Signalling and the Regulation of Humoral Immunity and Autoimmunity. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **53**, 237-264. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8609-4>
- [18] Liu, Q.M., Xu, S.S., Li, L., *et al.* (2017) *In Vitro* and *In Vivo* Immunomodulatory Activity of Sulfated Polysaccharide from *Porphyra haitanensis*. *Carbohydrate Polymers*, **165**, 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.02.032>
- [19] Liu, Z., Sun, Y., Zhang, J., *et al.* (2018) Immunopotential of Polysaccharides of *Atractylodes macrocephala* Koidz-Loaded Nanostructured Lipid Carriers as an Adjuvant. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 768-774. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.108>
- [20] 李盼盼, 杨建勋. Toll 样受体与孢子丝菌病研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2020, 36(9): 562-565.
- [21] Li, L.F., Liu, H.B., Zhang, Q.W., *et al.* (2018) Comprehensive Comparison of Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and *G. sinense*: Chemical, Antitumor, Immunomodulating and Gut-Microbiota Modulatory Properties. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 6172. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22885-7>
- [22] Wei, W., Xiao, H.T., Bao, W.R., *et al.* (2016) TLR-4 May Mediate Signaling Pathways of Astragalus Polysaccharide RAP Induced Cytokine Expression of RAW264.7 Cells. *Journal of Ethnopharmacology*, **179**, 243-252. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.060>
- [23] 杨芸宁, 徐媛媛, 龙珊, 等. C 型凝集素受体在肿瘤免疫作用中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9): 1139-1142.

- [24] Deng, C., Fu, H., Shang, J., *et al.* (2018) Dectin-1 Mediates the Immunoenhancement Effect of the Polysaccharide from *Dictyophora indusiata*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **109**, 369-374. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.113>
- [25] Li, W.J., Tang, X.F., Shuai, X.X., *et al.* (2017) Mannose Receptor Mediates the Immune Response to Ganoderma atrum Polysaccharides in Macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 348-357. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04888>
- [26] Liu, C.F., Min, X.Y., Wang, N., *et al.* (2017) Complement Receptor 3 Has Negative Impact on Tumor Surveillance through Suppression of Natural Killer Cell Function. *Frontiers in Immunology*, **8**, 1602. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01602>
- [27] Lan, H., Cheng, Y., Mu, J., *et al.* (2021) Glucose-Rich Polysaccharide from Dried “Shixia” Longan Activates Macrophages through Ca²⁺ and CR³⁻ Mediated MAPKs and PI3K-AKT Pathways. *International Journal of Biological Macromolecules*, **167**, 845-853. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.040>
- [28] Yelithao, K., Surayot, U., Park, W., *et al.* (2019) Effect of Sulfation and Partial Hydrolysis of Polysaccharides from *Polygonatum sibiricum* on Immune-Enhancement. *International Journal of Biological Macromolecules*, **122**, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.119>
- [29] Lu, M., Wang, Y. and Zhan, X. (2019) The MAPK Pathway-Based Drug Therapeutic Targets in Pituitary Adenomas. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, 330. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00330>
- [30] Hu, T., Lin, Q., Guo, T., *et al.* (2018) Polysaccharide Isolated from *Phellinus linteus* Mycelia Exerts Anti-Inflammatory Effects via MAPK and PPAR Signaling Pathways. *Carbohydrate Polymers*, **200**, 487-497. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.021>
- [31] Chen, Y., Li, H., Li, M., *et al.* (2017) Salvia Miltiorrhiza Polysaccharide Activates T Lymphocytes of Cancer Patients through Activation of TLRs Mediated-MAPK and -NF- κ B Signaling Pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, **200**, 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.029>
- [32] Pan, H., Wang, Y., Na, K., *et al.* (2019) Autophagic Flux Disruption Contributes to *Ganoderma lucidum* Polysaccharide-Induced Apoptosis in Human Colorectal Cancer Cells via MAPK/ERK Activation. *Cell Death & Disease*, **10**, 456. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1653-7>
- [33] Banerjee, S., Biehl, A., Gadina, M., *et al.* (2017) JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs*, **77**, 521-546. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0701-9>
- [34] Shen, W., Chen, C., Guan, Y., *et al.* (2017) A Pumpkin Polysaccharide Induces Apoptosis by Inhibiting the JAK2/STAT3 Pathway in Human Hepatoma HepG2 Cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, **104**, 681-686. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.06.078>
- [35] Wang, T., Wang, X., Zhuo, Y., *et al.* (2020) Antiviral Activity of a Polysaccharide from Radix Isatidis (*Isatis indigotica* Fortune) against Hepatitis B Virus (HBV) *in Vitro* via Activation of JAK/STAT Signal Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **257**, Article ID: 112782. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112782>
- [36] Baldwin, A.S. (1996) The NF-Kappa B and I Kappa B Proteins: New Discoveries and Insights. *Annual Review of Immunology*, **14**, 649-683. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.14.1.649>
- [37] Raish, M., Ahmad, A., Ansari, M.A., *et al.* (2018) *Momordica charantia* Polysaccharides Ameliorate Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis in Ethanol-Induced Gastritis in Mucosa through NF- κ B Signaling Pathway Inhibition. *International Journal of Biological Macromolecules*, **111**, 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.008>
- [38] Li, B.X., Li, W.Y., Tian, Y.B., *et al.* (2019) Polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* Koidz Enhances Cytokine Secretion by Stimulating the TLR4-MyD88-NF- κ B Signaling Pathway in the Mouse Spleen. *Journal of Medicinal Food*, **22**, 937-943. <https://doi.org/10.1089/jmf.2018.4393>