

多糖与肠道菌群相互作用的研究进展

刘荣瑜^{1,2}, 王昊^{1,2}, 张子依^{1,2}, 宋冬雪^{1,2}, 陈锦瑞^{1,2}, 汲晨锋^{1,2,*}

(1. 哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076;

2. 哈尔滨商业大学抗肿瘤天然药物教育部工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要: 多糖是由10个以上的单糖分子通过缩合、失水而成的高分子聚合物,是构成生命体的基本物质之一。大多数多糖不能被人类基因组中编码的酶降解。肠道菌群由寄生在宿主胃肠道内的多种微生物构成。肠道菌群中的拟杆菌门、厚壁菌门、少量放线菌门和变形菌门能够分泌多糖降解酶降解多糖,促进人体对多糖的消化吸收。多糖中不可被直接消化的成分和发酵产物短链脂肪酸可进一步调节肠道菌群的组成,改善肠道功能,参与调控抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤等基因的表达,达到治疗疾病和维持机体健康的目的。本文综述了多糖与肠道菌群相互作用的研究进展,以期对机体健康和合理膳食等方面的深入研究提供科学依据。

关键词: 多糖; 肠道菌群; 调节; 代谢; 短链脂肪酸

Progress in Understanding Interaction of Polysaccharides with Intestinal Flora

LIU Rongyu^{1,2}, WANG Hao^{1,2}, ZHANG Ziyi^{1,2}, SONG Dongxue^{1,2}, CHEN Jinrui^{1,2}, JI Chenfeng^{1,2,*}

(1. Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. Engineering Research Center of Natural Anticancer Drugs, Ministry of Education, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

Abstract: A polysaccharide is a macromolecular polymer composed of more than 10 monosaccharide molecules through condensation and dehydration, and it is an essential substance for life. However, most plant polysaccharides cannot be digested by enzymes encoded by the human genome. The intestinal flora consists of a variety of microorganisms that reside in the gastrointestinal tract of the host, including Bacteroidetes and Firmicutes as well as lesser quantities of Actinobacteria and Proteobacteria, which can secrete polysaccharide-degrading enzymes to promote the digestion and absorption of polysaccharides. Non-digestible polysaccharides and short-chain fatty acids (SCFAs) in the fermentation products can further regulate the composition of the intestinal flora, improve intestinal function, and participate in regulating the expression of anti-pathogenic microorganism, anti-inflammatory, anti-tumor genes, thereby treating diseases and maintaining health. This article summarizes recent progress in understanding the interaction between polysaccharides and the intestinal flora, which will provide a scientific basis for further studies on human health and rational diets.

Keywords: polysaccharide; intestinal flora; regulation; metabolism; short-chain fatty acids

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20201113-147

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2022)05-0363-11

引文格式:

刘荣瑜, 王昊, 张子依, 等. 多糖与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(5): 363-373. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20201113-147. <http://www.spkx.net.cn>

LIU Rongyu, WANG Hao, ZHANG Ziyi, et al. Progress in understanding interaction of polysaccharides with intestinal flora[J]. Food Science, 2022, 43(5): 363-373. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20201113-147. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2020-11-13

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(LH2020H071; H2015088); 黑龙江省中医药管理局科技计划项目(ZHY2020-175); 黑龙江省普通高等学校青年创新人才培养计划项目(UNPYSCT-2018139)

第一作者简介: 刘荣瑜(1997—)(ORCID: 0000-0002-3199-2140), 女, 硕士研究生, 研究方向为多糖的化学和药理。

E-mail: 18811198861@163.com

*通信作者简介: 汲晨锋(1978—)(ORCID: 0000-0002-4750-042X), 男, 研究员, 博士, 研究方向为多糖的化学和药理。

E-mail: smilejcf001@sina.com

多糖是构成生命的四大基本物质之一,由至少10个以上的单糖分子通过缩合、失水而成的高分子聚合物,分子结构式为 $(C_6H_{10}O_5)_n$,结构模型如图1所示。多糖在自然界中广泛存在,主要存在于植物细胞壁、动物细胞膜以及微生物细胞壁中^[1]。天然多糖具有广泛的生物学效应,如抗氧化^[2]、抗肿瘤^[3-4]、免疫调节^[5]、抗突变^[6]、抗炎^[7]、抗菌^[8]、抗凝血^[9]、降血糖^[10]、降血脂^[11]、保护肝脏^[12]等作用,还能够直接影响机体物质和能量的代谢,维持人类身体健康^[13]。

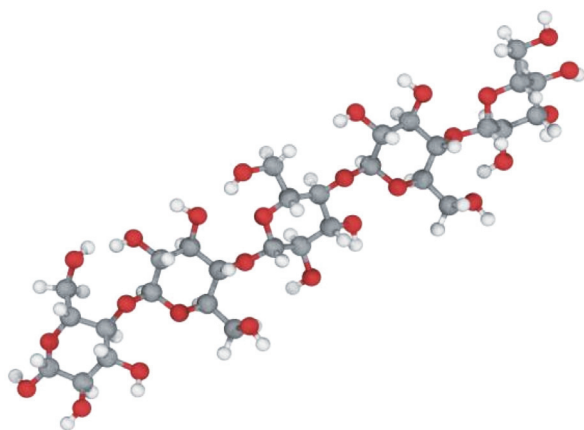


图1 多糖分子结构模型

Fig. 1 Model for the molecular structure of polysaccharides

肠道菌群由寄居在宿主胃肠道内的多种微生物如细菌、古细菌、真菌、病毒等构成。人类肠道的细菌总数可达到100万亿个,大约由1 000多个种类组成,仅仅一个人的结肠内就有400种以上的菌种。人类肠道菌群以细菌为主,厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)和放线菌门(Actinobacteria)占主导地位(图2)。肠道菌群功能强大,具有保护肠屏障防止病原体入侵宿主、参与维生素(VK、VB)的合成、代谢功能、营养功能等屏障功能^[14]。

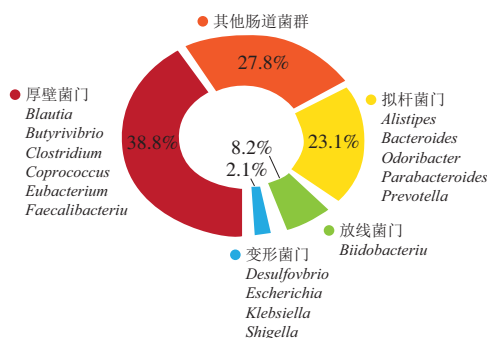


图2 肠道微生物主要组成菌属

Fig. 2 Major intestinal bacterial genera

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)也称为挥发性脂肪酸,是有2~6个碳链的有机脂肪酸。肠道微生物可以将难消化的多糖发酵转化为SCFAs(如丁酸、

丙酸和乙酸)。SCFAs能够为肠道上皮细胞提供能量,维持水电解质的平衡,调节肠道菌群平衡,改善肠道功能,且在抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤、预防肥胖、预防非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)和预防2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)方面具有重要作用^[15-16]。其中,丁酸能够为肠道上皮细胞提供近60%~70%的能量,具有促进肠道内葡萄糖的生成、参与肠道内糖代谢、维持能量稳态的作用;丙酸能够参与并调节胆固醇的合成,减少促炎因子的产生,减轻结肠细胞的DNA损伤,还可以同肝脏中的脂肪酸受体相互作用从而调节葡萄糖的产生;乙酸是肠道主要代谢物之一,可直接刺激神经系统降低食欲,预防肥胖相关的高胰岛素血症和高甘油三酯血症^[17]。虽然大量的证据表明,增加SCFAs的产生有利于宿主发挥抗肥胖和抗糖尿病作用,但一些体外和体内研究表明,SCFAs在肠道中的过度产生或积累也可能提升肥胖和T2DM风险^[18]。

多糖是肠道菌群主要能源和营养来源,对肠道菌群有调节作用,对促进宿主机体健康发挥着重要作用。但在通常情况下宿主自身缺乏降解多糖的酶,导致机体不能直接消化吸收多糖,而肠道菌群则可以分泌多种降解酶,将多糖降解成机体可以吸收利用的物质,如SCFAs等^[19]。因此,研究多糖与肠道菌群之间相互作用的关系对维持促进机体健康有着重大意义。本文总结了多糖与肠道菌群相互作用机制,包括多糖对肠道菌群调节的作用:1)多糖对肠道菌群的益生元作用;2)多糖对多种疾病(炎症性肠病、肿瘤、肥胖和糖尿病、腹泻)肠道菌群的调节作用。还有肠道菌群对多糖的代谢作用:1)肠道菌群对植物多糖的代谢作用;2)肠道菌群对动物多糖的代谢作用。以期对机体生命健康和合理膳食等方面的深入研究提供科学依据。

1 多糖对肠道菌群调节作用

多糖对人类健康有着深远的影响,多糖中有些不可被人体直接消化的成分可以诱导肠道微生物群的组成或代谢改善,促进肠道菌群中双歧杆菌等有益菌的增殖、抑制大肠杆菌等有害菌的生长来调节肠道菌群的结构,平衡肠道微生态,维持肠道菌群丰富度和多样性,促进宿主机体健康。此外,多糖的发酵产物SCFAs对糖代谢相关疾病的改善有重大作用^[20]。

1.1 多糖对肠道菌群的益生元作用

益生元是一种不可消化的食物成分,包括果糖、低聚糖、阿拉伯低聚糖、异麦芽低聚糖、低聚木糖、抗性淀粉、乳糖、乳生物酸、甘露聚糖、软糖、多酚和多不饱和脂肪酸,对宿主机体健康有积极作用^[21-22]。益生元通过抑制病原体和刺激免疫系统来维持机体胃肠道健康,同时可以通过调节肠道菌群的组成和活性、改变肠道环境,对多种由于肠道菌群紊乱引起的疾病如炎症性肠病

(inflammatory bowel diseases, IBD)、结肠癌等起到预防作用^[23]。多糖可作为益生元,对肠道微生物种类的增殖产生影响,可以提高肠道菌群中有益菌乳酸菌、双歧杆菌等的丰度,降低肠道菌群中致病菌的丰度^[24],部分多糖作用机制总结如表1所示。

表 1 多糖对肠道菌群的益生元作用机制			
Table 1 Probiotic mechanism of polysaccharides on intestinal flora			
多糖种类	模型	作用机制	参考文献
菊粉多糖	肠道菌群失衡小鼠模型、肥胖小鼠模型	在肠道菌群中发酵产生SCFAs,显著降低小鼠厚壁菌门/拟杆菌属比例;降低类杆菌属S24-7和瘤胃菌科等丁酸盐产生菌以及副杆菌属、大肠杆菌、志贺菌等革兰氏阴性条件致病菌的相对丰度,降低肠道微环境pH值,抑制有害菌增殖,增加益生菌相对丰度	[25]
乳酸菌胞外多糖	肠道菌群失衡小鼠模型	抵抗胰液 α -淀粉酶的降解,在肠道中被分解产生SCFAs,增加乳酸菌和厌氧菌的数量,抑制肠道内大肠埃希菌等有害菌的生长,调节肠道内有益和有害菌群之间的平衡	[26]
麦冬多糖	非酒精性脂肪肝小鼠模型	提高丁二酸含量,丁二酸与丁酸具有相似作用,可以提高双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的数量,抑制肠道中大肠杆菌、链球菌等致病微生物,起到肠道微生物群益生元的作用,调节微生物群整体多样性	[27]
阿拉伯木聚糖(arabinoxylans, AXs)	高脂/高糖饮食小鼠模型	诱导纤维索性菌株多糖利用位点 (polysaccharide utilization loci, PUL) 表达,增加纤维索性菌株丰度,改善小鼠肠道微生态	[28]
香菇多糖	正常小鼠	增加拟杆菌门丰度,减少厚壁菌和变形杆菌丰度,提高总SCFA、丙酸和丁酸含量	[29]
海葵多糖	正常小鼠	提高小鼠肠道内乙酸、丙酸和丁酸的浓度,增加了双歧杆菌的数量,降低了拟杆菌属以及幽门螺杆菌等有害菌的数量,起到益生元的作用,调节小鼠肠道微生物群的多样性和丰富度	[30]
I型鼠李糖聚半乳糖醛酸(thannogalacturonan I, RGI)	正常小鼠	刺激放线菌门双歧杆菌生长,增加乳酸杆菌相对丰度,发挥益生元作用	[31]
杏鲍菇多糖	正常小鼠	提高结肠中SCFAs浓度,降低肠腔pH值,促进有益菌发挥作用;降低厚壁菌门丰度,增加拟杆菌门相对丰度,增加类杆菌、杆菌以及乳酸菌数量,降低有害菌梭菌的数量	[32]

菊粉是植物中储备性多糖,可以显著提高小鼠胃肠道SCFAs浓度,降低肠道pH值,抑制有害菌的生长,并选择性增加放线菌门中有益菌双歧杆菌的数量^[25]。乳酸菌

胞外多糖在人肠道内的代谢产物可以有效抑制肠道内有害菌大肠埃希菌的生长,显著增加SCFAs含量,尤其是丁酸的含量^[26]。麦冬多糖可以增加小鼠肠道内丁二酸的含量,增加双歧杆菌和乳酸菌的数量,减少链球菌和大肠杆菌的数量^[27]。木聚糖可以增加双歧杆菌、乳酸菌等数量;给喂食高脂/高糖饮食的小鼠食用AXs可以使小鼠肠道中维生素性菌株丰富度显著提高^[28]。香菇多糖、海葵多糖可以促进正常小鼠肠道内总SCFAs的产生,维持肠道稳态,为机体提供能量^[29-30]。RG I可以作为肠道菌群的益生元,刺激双歧杆菌和乳酸菌等益生菌的生长^[31]。胃肠道中的SCFAs浓度越高,肠腔中pH值越低,可以有效地抑制某些有害菌的繁殖,从而加速有益菌的功能^[32]。给正常小鼠喂食杏鲍菇多糖可以使小鼠结肠中SCFAs浓度升高,包括乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、正丁酸和异戊酸。盲肠和结肠中内容物pH值明显下降并呈剂量依赖性降低。对正常小鼠粪便进行操作分类单元 (operational taxonomic units, OTUs) 聚类分析发现,在门水平上小鼠肠道菌群中厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门为主要的优势菌门,随着杏鲍菇多糖的摄入,厚壁菌门相对丰度显著降低,拟杆菌门相对丰度升高,变形菌门无明显的变化;在类水平上,类杆菌、杆菌以及乳酸杆菌等有益菌相对丰度显著增加而有害菌梭菌数量则明显降低。对正常小鼠粪便微生物进行 α -多样性分析,发现Chao指数上升,说明杏鲍菇多糖可以使小鼠粪便微生物丰富度增加,进而发挥益生元作用。

1.2 多糖对多种疾病肠道菌群的调节作用

多糖也可通过调节肠道菌群来改善炎症性肠病、肿瘤、肥胖、糖尿病以及腹泻等多种疾病,促进机体健康,主要作用及机制如表2所示。

表 2 多糖对多种疾病主要作用及其机制				
Table 2 Major therapeutic effects and mechanisms of polysaccharides on many diseases				
多糖名称	疾病模型	治疗效果	主要作用及机制	参考文献
金针菇多糖	硫酸葡聚糖钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导结肠炎大鼠模型	结肠炎性细胞数量减少、黏膜损伤减轻,大鼠结肠结构得到修复	降低结肠炎大鼠肠道菌群中引起疾病的螺杆菌科丰度,增加毛螺菌科 (罗斯氏菌属和瘤胃丁酸弧菌属) 的丰度,增加乳酸菌的数量,改善肠道微生物菌丰富度和多样性	[33]
黄芪和党参多糖联用	DSS诱导溃疡性结肠炎小鼠模型	恢复肠黏膜屏障,小鼠炎症反应减轻	降低变形菌门丰度,恢复厚壁菌门、拟杆菌门相对丰度,下调梭菌的数量,恢复肠道菌群平衡和结构多样性	[34]
地皮菜多糖	偶氮氧化甲烷/硫酸葡聚糖钠 (azoxymethane/dextran sulfate sodium, AOM/DSS) 诱导大肠癌小鼠模型	大肠黏膜损伤减轻,形态结构恢复,减少癌细胞浸润	增加厚壁菌门、毛螺菌科相对丰度,降低拟杆菌门等有害菌相对丰度,重建肠道微生态	[35]
粒毛盘菌胞外多糖	AOM/DSS诱导结肠癌小鼠模型	缓解肠道上皮损伤,恢复肠屏障功能,减轻炎症反应	增加双歧杆菌、乳杆菌等有益菌数量,减少拟杆菌、大肠杆菌等有害菌数量,改善肠道微生物群紊乱	[36]
灵芝多糖	4T1乳腺癌移植小鼠模型	抑制4T1肿瘤体内生长,增加荷瘤小鼠细胞毒性T细胞数量	提高厚壁菌门、变形菌门相对丰度,降低放线菌门、拟杆菌门、蓝细菌门相对丰度,重塑肠道微生物结构	[37-38]
玉竹多糖	高脂饮食 (high fat diet, HFD) 诱导的肥胖大鼠模型	甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 等水平下降,大鼠体重下降	增强肠道菌群丰富度,改善菌群结构,降低了梭菌、肠球菌、粪芽孢菌、乳球菌和萨特菌的相对丰度,恢复肠道菌群多样性	[39]
黑种草籽多糖	链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的T2DM小鼠模型	TG、TC表达水平降低,胰岛素 (insulin, INS)、总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC) 等指标的表达水平增高,生理状况好转	降低厚壁菌门、变形菌门丰度,增加拟杆菌门丰度,改善了肠道菌群紊乱	[40]
葛根多糖	抗生素相关性腹泻 (antibiotic associated diarrhea, AAD) 小鼠模型	肠黏膜损伤得到修复,代谢恢复正常,小鼠腹泻减轻	降低放线菌门、变形菌门和软壁菌门相对丰度;逆转脱硫弧菌数量的减少,并提高粪球菌、棒状杆菌、短杆菌、寡源杆菌以及梭菌等丰度,恢复肠道微生物群落结构、丰富度以及多样性	[41]
红藻硫酸多糖	细菌性腹泻小鼠模型	肠黏膜结构、形态得到恢复,炎性细胞减少,小鼠腹泻减轻	降低肠道内拟杆菌等致病菌相对丰度,提高乳杆菌等有益菌相对丰度,改善菌群紊乱及平衡多样性	[42]

1.2.1 炎症性肠病

炎症性肠病被定义为胃肠道慢性炎症性疾病,其确切的发病机制尚不明确,但在病理中最直观的变化是肠黏膜屏障受损、免疫失衡以及肠道菌群结构紊乱。多糖可以通过调节肠道菌群丰富度和多样性,恢复肠道菌群结构来缓解炎症性肠病症状。

DSS诱导的结肠炎大鼠肠道内厚壁菌门的相对丰度明显低于正常大鼠,丁酸产生菌普氏粪杆菌丰度明显减少,拟杆菌门相对丰度高于正常大鼠,肠道菌群多样性减少。金针菇多糖显著提高了小鼠盲肠中SFCAs的浓度,其中乙酸、丙酸、丁酸、戊酸和异戊酸的含量明显增加,通过调节结肠炎大鼠肠道菌群微生态来改善大鼠结肠病理损伤,减轻炎症反应,经金针菇多糖治疗的大鼠结肠结构与形态有明显恢复,炎性细胞浸润明显减少。对经过金针菇多糖治疗的结肠炎大鼠肠道微生物进行OTUs聚类分析发现:在门水平上,大鼠肠道优势菌门分别是厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门,金针菇多糖可以显著提高厚壁菌门的丰度、降低拟杆菌门丰度,使厚壁菌门/拟杆菌门比值恢复到正常水平;对大鼠肠道微生物进行 α -多样性分析发现,结肠炎大鼠肠道内容物ACE指数、Chao1指数以及Shannon指数全都有所提高,证明金针菇多糖可以改善结肠炎大鼠肠道菌群多样性和丰富度; β -多样性分析发现,通过主坐标分析(principal coordinates analysis, PCoA)显示金针菇多糖治疗的结肠炎大鼠肠道菌群的组成与结肠炎大鼠肠道菌群组成具有显著差异,说明金针菇多糖对结肠炎大鼠肠道微生物结构组成有良好的影响;线性判别分析效应量(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)分析显示金针菇多糖可以有效降低结肠炎大鼠肠道菌群中引起疾病的螺杆菌科丰度,增加毛螺菌科的丰度,促进乳酸菌的生成^[33]。

黄芪和党参多糖联合可以增加肠道内产异戊酸和丁酸菌群数量,提高异戊酸和丁酸浓度,进一步通过SCFA受体参与免疫调节,促进肠上皮黏液分泌,减轻肠黏膜屏障受损程度,恢复菌群平衡和结构多样性,改善小鼠结肠炎症状。对结肠炎小鼠肠道菌群进行OTUs聚类分析发现,在门水平上,结肠炎小鼠厚壁菌门、变形菌门丰度上升,拟杆菌门丰度显著下降,经联合多糖治疗后,厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度被调节回正常水平,显著降低了变形菌门丰度;在纲水平上,联合多糖明显的抑制了由于结肠炎引起的类杆菌和杆菌的减少,并下调了梭菌的数量。对小鼠肠道微生物进行 α -多样性分析发现联合多糖可以提高小鼠肠道菌群丰富度和多样性。 β -多样性分析发现,结肠炎小鼠与联合多糖治疗结肠炎小鼠的肠道菌群结构具有明显差异,证明联合多糖可以影响小鼠肠道菌群的组成^[34]。

1.2.2 肿瘤

癌症(恶性肿瘤)是一种严重威胁世界人民生命健康的疾病。肠道菌群群落种类和大小的改变或者严重病理理性失调会引发大肠癌,而多糖可通过调节肠道菌群,平衡肠道在体内摄取能量,发挥抑制肿瘤生长的作用。

地皮菜活性多糖可以显著改善AOM/DSS引起的大肠癌小鼠肠道菌群的改变,改善大肠黏膜屏障、抑制肿瘤细胞的增殖分化、减少癌细胞数量、缓解大肠癌症状。地皮菜多糖能够改善小鼠大肠黏膜腺体结构紊乱,恢复腺体形态,降低肿瘤细胞数量。对大肠癌小鼠肠道菌群进行OTUs聚类分析发现,厚壁菌门和拟杆菌门所占比例较大,地皮菜多糖可以提高发挥抗肿瘤作用的厚壁菌门丰度,降低诱导大肠癌的拟杆菌门相对丰度;在属水平上,明显提高毛螺菌科毛螺菌属、丁酸单胞菌属、丁酸球菌属等丁酸产生菌的数量,有效抑制拟杆菌-S24-7科和拟杆菌门的数量。对大肠癌小鼠肠道菌群进行 α -多样性分析发现,小鼠肠道菌群的Sobs指数、Chao指数以及ACE指数均有所升高,表明菌群丰富度增加;Shannon指数上升、Simpson指数下降,表明菌群多样性也得到了提升。 β -多样性分析发现地皮菜多糖治疗小鼠的肠道菌群组成与大肠癌小鼠相比具有显著差异。综合 α -和 β -多样性分析可知,地皮菜多糖可有效调节小鼠肠道微生物丰富度和多样性,恢复肠道菌群结构多样性,维持肠道菌群整体平衡^[35]。

粒毛盘菌YM130胞外多糖可以改善结肠癌小鼠肠道菌群失衡,缓解由癌症导致的小鼠体质量下降、结肠长度缩短,恢复小鼠肠道屏障功能,减轻肠上皮损伤,并可以下调促炎因子水平,减轻炎症反应、增强肠道免疫力,从而抑制肿瘤生成,改善小鼠结肠癌症状。对结肠癌小鼠肠道菌群进行OTUs聚类分析发现以厚壁菌门、变形菌门以及拟杆菌门为主要菌群。在门水平上,粒毛盘菌YM130胞外多糖可显著提高拟杆菌门和厚壁菌门的相对丰度,降低变形菌门和芽单胞菌门相对丰度;在属水平上,明显增加了瘤胃菌属、乳杆菌属、毛螺菌属、双歧杆菌属等12种有益菌的数量,降低了拟杆菌属、脱硫弧菌属、大肠志贺氏杆菌等10种致病菌的相对丰度。对小鼠肠道微生物进行 α -多样性分析发现,Chao 1、Shannon指数明显提升,说明结肠癌小鼠肠道菌群的丰富度以及多样性得到了改善; β -多样性分析发现,结肠癌小鼠与粒毛盘菌YM130胞外多糖治疗小鼠的肠道菌群结构具有明显差异,说明此多糖可以改善小鼠肠道菌群结构;此外,粒毛盘菌YM130胞外多糖还可以增加肠道中乙酸、丙酸以及丁酸的含量,提高SCFAs的浓度^[36]。

Su Jiyan等^[38]的研究发现, 灵芝多糖能抑制4T1-乳腺癌移植小鼠模型肿瘤的体内生长, 显著增加荷瘤小鼠外周血中的细胞毒性T细胞 (cytotoxic T cell, Tc) 数量和Tc/辅助T细胞 (helper T cell, Th) 的比值。此外, 灵芝多糖还明显下调了脾脏中程序性死亡受体1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 和肿瘤中细胞毒性T淋巴抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)。通过对粪便微生物的基因序列分析发现, 灵芝多糖能够重塑荷瘤小鼠的肠道微生物群结构, 包括5个菌门中18个菌属, 以及负责代谢、细胞过程和环境信息处理中信号通路的基因调控, 促进向正常小鼠的方向发展。OTUs聚类分析发现, 在门水平上, 厚壁菌门和拟杆菌门占比90%以上, 灵芝多糖可以提高厚壁菌门、变形菌门相对丰度, 降低放线菌门、拟杆菌门、蓝细菌门相对丰度; 在属水平上, 灵芝多糖可以提高3个与增强免疫应答相关菌属的相对丰度, 包括螺杆菌、不动杆菌以及理研菌。 α -多样性分析发现, 移植瘤小鼠肠道微生物群的总体多样性没有受到影响; β -多样性分析发现, 灵芝多糖可以恢复移植瘤小鼠肠道微生物群, 与正常小鼠相似, 证实了灵芝多糖可以重塑肠道菌群的结构^[37-38]。

1.2.3 肥胖及糖尿病

从2011年起, 肥胖发病率在全球范围内便以惊人的速度持续增长, 严重威胁到人类健康, T2DM主要是由胰岛素缺乏或胰岛素抵抗所引起的一种复杂的代谢紊乱疾病。多糖可以通过调节肠道菌群失调, 改善肠道菌群结构起到预防肥胖的作用以及改善T2DM症状, 包括降低甘油三酯、总胆固醇水平, 增加胰岛素水平、总抗氧化能力等指标。

玉竹多糖对HFD诱导肥胖大鼠有治疗作用, 玉竹多糖能够抑制小鼠体质量增加、降低TG和TC的含量。对肥胖大鼠肠道菌群进行OTUs聚类分析发现, 大鼠肠道菌群主要由厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门以及螺旋体门4大优势菌门组成, 在门水平上, 玉竹多糖可显著抑制肥胖大鼠肠道内放线菌门和变形菌门相对丰度; 在属水平上, 玉竹多糖可以显著降低梭菌、肠球菌以及乳球菌相对丰度, 将粪芽孢菌属和萨特菌属相对丰度调整为正常水平。对小鼠肠道微生物进行 α -多样性分析发现, 与肥胖大鼠相比, 治疗小鼠肠道微生物Chao指数明显增高, 表明小鼠肠道微生物丰富度升高; Shannon指数也得到了提升, 表明大鼠肠道菌群多样性得到了恢复。 β -多样性分析发现大鼠肠道菌群组成有显著差异。玉竹多糖显著提高了大鼠肠道内SCFAs的浓度, 包括异丁酸、丁酸和缬氨酸^[39]。

黑种草籽多糖可以改善STZ诱导T2DM小鼠症状, 降低了小鼠TG、TC表达水平, 增加了INS水平, 调节肠道菌群紊乱。小鼠肠道微生物OTUs聚类分析显示厚壁菌门和拟杆菌门为小鼠体内两大主要组成, 其次为

变形菌门和放线菌门。经种子多糖治疗后小鼠肠道菌群中厚壁菌门相对丰度下降、拟杆菌门相对丰度上升、变形菌门相对丰度也有所降低; 对肠道内5个优势菌属进行分析发现种子多糖可以增加小鼠肠道内类杆菌、乳酸杆菌和f-Muribaculaceae-Unclassified菌属数量, 减少毛螺菌科NK4A136和毛螺菌科未分类菌属的数量。经 α -多样性分析发现, 种子多糖降低了小鼠肠道菌群Chao指数, 升高了Shannon指数, 说明种子多糖降低了小鼠肠道微生物的物种丰富度但提高了微生物群落的多样性, 改善了肠道菌群紊乱。由 β -多样性分析得知, 治疗小鼠与未治疗小鼠肠道内类杆菌和毛螺菌科NK4A136相对丰度具有显著差异, 推测种子多糖主要调节这两种微生物数量来发挥作用。此外, 种子多糖还升高了小鼠肠道内乙酸的含量, 降低了丙酸的含量^[40]。

1.2.4 腹泻

肠道菌群与机体之间应维持一种相对平衡的关系, 当这种平衡被打破后, 肠道菌群就会紊乱、失调, 进而引起一系列的疾病, 其中AAD则是肠道微生态失衡的经典标志。

葛根多糖可以将抗生素相关性腹泻小鼠体内碳水化合物、氨基酸和能量代谢恢复到正常水平, 改善肠黏膜损伤, 恢复肠道微生物群落结构、丰富度以及多样性。对小鼠肠道微生物群落结构进行OTUs聚类分析, 发现葛根多糖可以降低小鼠肠道内放线菌门、变形菌门和软壁菌门的相对丰度; 在属水平上则能有效逆转小鼠肠道内脱硫弧菌数量的减少, 并提高粪球菌、棒状杆菌、短杆菌、寡源杆菌以及梭菌等有益菌的丰度。对腹泻小鼠肠道微生物区系进行 α -多样性分析发现, 葛根多糖治疗小鼠肠道微生物的Chao指数和Shannon指数有明显增高; β -多样性分析发现治疗小鼠肠道微生物组成与腹泻小鼠存在明显差异, 说明葛根多糖对小鼠肠道菌群组成具有积极影响。葛根多糖增高了小鼠盲肠中乙酸、丙酸、丁酸含量, 降低了不利于腹泻小鼠肠道环境平衡的异戊酸含量^[41]。

红藻硫酸多糖可以预防小鼠细菌性腹泻, 通过调节紊乱的肠道菌群, 恢复肠道微生物丰富度和多样性平衡, 可以显著降低小鼠腹泻率和腹泻指数, 恢复肠组织黏膜结构和形态的完整性, 显著减轻炎症反应。对小鼠肠内容物OTUs聚类分析发现拟杆菌门和厚壁菌门为优势菌群, 在门水平上, 硫酸多糖提高了腹泻小鼠厚壁菌门丰度, 降低了放线菌门和变形菌门的丰度; 在属水平上, 提高了双歧杆菌属、乳酸杆菌属以及瘤胃菌属的相对丰度^[42]。

2 肠道菌群对多糖的代谢作用

肠道菌群十分复杂, 以细菌为主, 主要由拟杆菌门和厚壁菌门组成, 也包括少量放线菌门和变形菌门。

人体肠道菌群可利用的主要能量和营养来源为宿主碳水化合物和膳食复合碳水化合物。膳食复合碳水化合物包括植物多糖和动物多糖。但人体消化道一般无法直接消化吸收动植物多糖，需要借助肠道菌群分泌的多种多糖降解酶，对其进行代谢降解才能被机体利用。人体肠道菌群中多糖的代谢是由碳水化合物活性酶（carbohydrate-active enzymes, CAZymes）介导的，包括多糖裂解酶（polysaccharide lyase, PLs）、糖苷水解酶（glycoside hydrolases, GHs）和碳水化合物酯酶（carbohydrate esterases, CEs）。人类基因组不会针对不同的糖苷键而编码足够的有效CAZymes，这一原因限制了人体对糖的酵解利用。而肠道微生物基因集约为人类补体基因的150倍，可诱导数千种互补的CAZymes，并可以靶向消化代谢数十种多糖，帮助人体更好地吸收利用多糖，促进机体健康^[43]。肠道菌群对多糖的作用机制如表3所示。

表3 肠道菌群代谢多糖机制		
菌群名称	代谢机制	参考文献
拟杆菌门	利用PULs进行调控，与表面聚糖结合蛋白（surface glycan binding proteins, SGBPs）结合，发生部分降解；再通过淀粉利用系统同系物（starch utilization system C homologue/starch utilization system D homologue, SusC/SusD）对进入细胞质，发生酶促反应成为单糖	[44-45]
厚壁菌门	与拟杆菌相似，胞外与碳水化合物结合蛋白结合，CAZymes部分处理后利用ATP转运进一步降解	[46-47]
放线菌门-双歧杆菌	利用革兰氏阳性多糖利用位点（Gram positive PULs, gpPULs）编码ATP结合转运蛋白（ATP-binding cassettes, ABC）、渗透酶、质子进行转运并降解	[48-49]
变形菌门-大肠杆菌	只能降解有限单糖、二糖，不能降解多糖	[45]

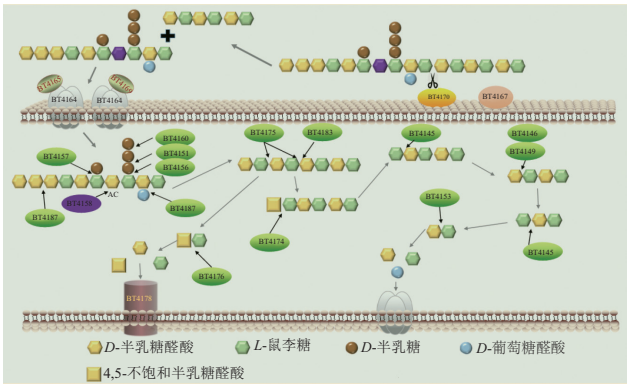
2.1 肠道菌群对植物多糖的代谢

植物细胞壁为肠道菌群所需营养物质多糖的主要来源。植物多糖的成分包括纤维素、半纤维素、果胶以及阿拉伯半乳糖蛋白（arabinogalactan proteins, AGPs）。纤维素是由葡萄糖以 β -1,4-糖苷键连接而成的大分子多糖；半纤维素由木聚糖、木葡聚糖和甘露聚糖组成；果胶是含有大量半乳糖醛酸、RG I、RG II以及同聚半乳糖醛酸（homogalacturonon, HG）的植物细胞壁多糖；AGPs是由 β -半乳糖、阿拉伯糖和蛋白质构成的植物糖蛋白。植物多糖中最复杂的多糖为RG I、RG II、木聚糖和AGPs^[50]，本文以这4种主要成分为例，阐释肠道菌群对其代谢降解的作用。

2.1.1 肠道菌群对RG I的降解作用

RG I主要由鼠李糖和半乳糖醛酸组成，RG I-B为 $[(\rightarrow 4)\text{-}\alpha\text{-D-Galp A-(1}\rightarrow 2)\text{-}\alpha\text{-L-Rhap-(1}\rightarrow)]_n$ ^[51]。转录组数据

分析表明，RG I-B可以上调编码GHs和PLs的PULs表达。肠道拟杆菌降解RG I的主要作用机制如图3所示，RG I-B的降解首先是由细胞表面PLs引发的，进入细胞周质的低聚糖首先被2种特异性不同的PLs解聚，然后进一步由GHs降解为具有鼠李糖-半乳糖醛酸重复序列的寡糖，并通过3种主要 β -1,4-半乳糖苷酶（BT4151、BT4156、BT4160）的协同作用，从RG I-B中降解出半乳糖基产物，进而达到降解RG I的目的。RG I-PULs除了降解RG I-B，还可以去除连接在RG I侧链上的单糖残基来降解RG I^[46]。拟杆菌降解RG I多糖获得了营养，便可以使降解酶的催化性能得到优化，激活特定PULs的糖链，确保在整个生长过程中持续供应诱导分子，由于多糖被降解，机体也可以更好地利用吸收多糖，促进机体的健康，形成了多糖与菌群相互作用的良性循环。在人类结肠中，多形拟杆菌基因组中也存在RG I-PULs，但其具体的降解机制尚不清楚^[48]。



AC.乙酰基（acetyl）。

图3 RG I降解途径^[46]

Fig. 3 Schematic illustration of RG I degradation pathway^[46]

2.1.2 肠道菌群对RG II的降解作用

RG II属于植物细胞壁多糖，由13种不同的单糖和21种不同的糖苷键排列成不同侧链的骨架构成。Ndeh等^[45]通过肠道微生物*Bacteroides thetaiotaomicron*揭示了RG II的降解机制，确定了参与RG II降解的酶以及PULs（图4）。RG II的降解主要依赖PULs对其骨架进行裂解，骨架发生裂解之后促进酶的嵌入，使得侧链进一步发生降解。*B. thetaiotaomicron*可以裂解RG II中21个糖苷键，大部分糖苷键裂解的过程仅发生在细胞周质。*B. thetaiotaomicron*利用7个新的GH家族（GH137-GH143），包括1个糖苷内切酶（BT1012、GH140）、1个DNA水解酶（BT1020、GH143的N端）、2个 β -L-阿拉伯糖苷酶（BT0996、GH137的N端；BT1020、GH142的

表明仅宏观地进行某一类肠道菌群的生物学功能分析和定义还不够科学和严谨,应按照分类的不同找出有治疗作用的具体肠道菌的种类,研究其对疾病具体的作用机制。肠道菌群对多糖的降解是通过编码PULs来实现的,但肠道菌群基因组是如何进行编码的研究目前尚属空白,为了能够更清晰了解降解机制,应该更加集中地分析代谢食物网以及关键基因。因此,仅对肠道菌群进行OTUs聚类分析、 α -多样性分析和 β -多样性分析是不全面的,应该利用更加深入全面高效的技术来明确菌群的具体结构变化、代谢能力和全部基因组的功能,便于更加深入了解多糖与肠道菌群的关系与作用。

高通量测序和宏基因组学已经成为分析肠道菌群的常用技术,高通量测序能够在较低的成本下大量地收集物种的遗传信息^[63],无需培养菌群也能直接分析菌群组成和丰富度,并将其与相关疾病关联起来进行分析,但会出现系统性偏差,影响数据结果;宏基因组学可以对菌群进行无限次测序,分析菌群多样性,但其有效测序量较低、成本较高,并且全长基因物种分类数据库容量较低,只适用于丰度较高的菌群。因此,探索新方法来分析肠道菌群应成为未来的研究重点,包括宏基因组学、基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、培养组学及全微生物分析等多组学联合分析技术,以为科学地阐明多糖与肠道菌群相互作用关系提供有力支撑^[64-66]。

肠道菌群在体内数目庞大,且参与多种器官的调节,可作为疾病治疗作用的靶点。肠道菌群对机体生理轴的调节作用及信号通路还未被广泛研究,包括脑-肠轴、肠-心轴、肠-肝轴、肠-胆轴、肠-脾胃轴、肠-肺轴、肠-肾轴、肠-肌轴等^[67-70]。今后还需要更多的基础和临床研究来探究肠-生理轴作用的具体机制、信号通路及靶点分子。

多糖可作为益生元来促进肠道中有益菌增殖、抑制致病菌的生长,维持肠道微生物菌多样性,促进肠道微生态平衡,也可通过调节肠道菌群丰度改善多种由于菌群紊乱引起的一系列疾病,而肠道菌群反过来也可以通过分泌多种多糖降解酶协助机体利用本身无法直接代谢吸收的多糖,促进机体健康。但多糖对某些肠道菌群具体调节机制目前还不明确,甚至某些多糖还会引起疾病,目前对于多糖治疗疾病具体用法用量研究较少;肠道菌群对多糖降解机制尚不明确,两者之间相互作用机制研究工作不够系统,因此,今后应从宏观到微观开展更加深入的研究工作。

参考文献:

- [1] XU Yong, WU Yuji, SUN Peilong, et al. Chemically modified polysaccharides: synthesis, characterization, structure activity relationships of action[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 132: 970-977. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.03.213.
- [2] TANG Qilin, HUANG Gangliang. Preparation and antioxidant activities of cuaurbit polysaccharide[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 117: 362-365. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.05.213.
- [3] LIU Liqiao, LI Mingzhu, YU Mulan, et al. Natural polysaccharides exhibit anti-tumor activity by targeting gut microbiota[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 121: 743-751. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.10.083.
- [4] CHAKRABORTY I, SEN I K, MONDAL S, et al. Bioactive polysaccharides from natural sources: a review on the antitumor and immunomodulating activities[J]. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 2019, 22: 101425. DOI:10.1016/j.bcab.2019.101425.
- [5] FENG Yuqin, ZHANG Jixian, WEN Chaoting, et al. Recent advances in *Agaricus bisporus* polysaccharides: extraction, purification, physicochemical characterization and bioactivities[J]. Process Biochemistry, 2020, 94: 39-50. DOI:10.1016/j.procbio.2020.04.010.
- [6] WANG Wenjie, XUE Changhu, MAO Xiangzhao. Radio protective effects and mechanisms of animal, plant and microbial polysaccharides[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 153: 373-384. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.203.
- [7] WANG Yalin, JI Xingming, YAN Meilin, et al. Protective effect and mechanism of polysaccharide from *Dictyophora indusiata* on dextran sodium sulfate-induced colitis in C57BL/6 mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 140: 973-984. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.08.198.
- [8] JRIDI M, NASRI R, MARZOUGUI Z, et al. Characterization and assessment of antioxidant and antibacterial activities of sulfated polysaccharides extracted from cuttlefish skin and muscle[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 123: 1221-1228. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.11.170.
- [9] MIAO Jingnan, REGENSTEIN J M, QIU Junqiang, et al. Isolation, structural characterization and bioactivities of polysaccharides and its derivatives from *Auricularia*: a review[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 150: 102-113. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.054.
- [10] YANG Chang, FENG Qi, LIAO Huan, et al. Anti-diabetic nephropathy activities of polysaccharides obtained from *Termitormyces aluminosus* via regulation of NF- κ B Signaling in *db/db* Mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(20): 5205. DOI:10.3390/ijms20205205.
- [11] CAO Yanan, ZOU Liang, LI Wei, et al. Dietary quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) polysaccharides ameliorate high-fat diet-induced hyperlipidemia and modulate gut microbiota[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 163: 55-65. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.06.241.
- [12] YING Yang, JING Ji, DI Liuqing, et al. Resource, chemical structure and activity of natural polysaccharides against alcoholic liver damages[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 241: 116355. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.116355.
- [13] ZHAN Yanfei, AN Xinin, WANG Shuang, et al. Basil polysaccharides: a review on extraction, bioactivities and pharmacological applications[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2020, 28(1): 115179. DOI:10.1016/j.bmc.2019.115179.
- [14] 刘鸿程, 宋光. 肠道菌群在溃疡性结肠炎中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(14): 2819-2823. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.14.022.
- [15] FANG Qingying, HU Jielun, NIE Qixing, et al. Effects of polysaccharides on glycometabolism based on gut microbiota

- alteration[J]. Trends in Food Science and Technology, 2019, 92: 65-70. DOI:10.1016/j.tifs.2019.08.015.
- [16] CANFORA E E, MEEUX R C R, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2019, 15(5): 261-273. DOI:10.1038/S41574-109-0156-z.
- [17] VALDES A M, WALTER J, SEGAL E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health[J]. BMJ, 2018, 361: 36-44. DOI:10.1136/bmj.k2179.
- [18] SANNA S, ZUYDAM N R, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nature Genetics, 2019, 51(4): 600-605. DOI:10.1038/s41588-019-0350-x.
- [19] 吴钰烨, 谢瑞智, 林粤, 等. 中药多糖与肠道菌群相互作用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(3): 407-409.
- [20] DESAI M S, SEEKATZ A M, KOROPATKIN N M, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility[J]. Cell, 2016, 167(5): 1339-1353. DOI:10.1016/j.cell.2016.10.043.
- [21] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics[J]. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2017, 14(8): 491-502. DOI:10.1038/nrgastro.2017.75.
- [22] OLAIMAT A N, AOLYMAT I, AL-HOLY M, et al. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19[J]. NPJ Science of Food, 2020, 4(1): 1289-1302. DOI:10.1038/s41538-020-00078-9.
- [23] DAVANI-DAVARI D, NEGAHDARIPOUR M, KARIMZADEH I, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications[J]. Foods, 2019, 8(3): 92. DOI:10.3390/foods8030092.
- [24] 唐圆, 谢果珍. 多糖与肠道菌群的相互作用研究进展[J]. 现代农业科技, 2020(9): 225-227. DOI:10.3969/j.issn.1007-5739.2020.09.135.
- [25] 向岑, 荣耀, 迟明, 等. 菊粉生物学作用及机制研究进展[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(19): 212-218. DOI:10.12161/j.issn.1005-6521.2020.19.037.
- [26] 崔燕丽, 徐晓芬, 吴正钧, 等. 乳酸菌胞外多糖对人类肠道菌群的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(7): 851-856. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201607027.
- [27] WANG Xu, SHI Linlin, WANG Xinping, et al. MDG-1, an *Ophiopogon* polysaccharide, restrains process of non-alcoholic fatty liver disease via modulating the gut-liver axis[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 141: 1013-1021. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.09.007.
- [28] WU Meng, MCNULTY N P, RODIONOV D A, et al. Genetic determinants of *in vivo* fitness and diet responsiveness in multiple human gut *Bacteroides*[J]. Science, 2015, 350: aac5992. DOI:10.1126/science.aac5992.
- [29] YIN Chaomin, NORATTO G D, FAN Xiuzhi, et al. The impact of mushroom polysaccharides on gut microbiota and its beneficial effects to host: a review[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 250: 116942. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.116942.
- [30] CUI Mingxiao, ZHANG Min, WU Junwen, et al. Marine polysaccharides from *Gelidium pacificum* Okamura and *Creus sinensis* reveal prebiotic functions[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 164: 4381-4390. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.255.
- [31] SVAGAN A J, KUSIC A, GOBBA C D, et al. Rhamnogalacturonan-I based microcapsules for targeted drug release[J]. PLoS ONE, 2016, 11(12): 1-13. DOI:10.1371/journal.pone.0168050.
- [32] MA Gaoxing, KIMATU B M, ZHAO Liyan, et al. *In vivo* fermentation of a *Pleurotus eryngii* polysaccharide and its effects on fecal microbiota composition and immune response[J]. Food and Function, 2017, 8(5): 1810-1821. DOI:10.1039/c7fo00341b.
- [33] 叶菊凤. 金针菇多糖预防炎症性肠病的作用机制及其主要成分的鉴定和功能研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2019: 30-54.
- [34] TANG Shuai, LIU Wei, ZHAO Qianqian, et al. Combination of polysaccharides from *Astragalus membranaceus* and *Codonopsis pilosula* ameliorated mice colitis and underlying mechanisms[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 164: 113280. DOI:10.1016/j.jep.2020.113280.
- [35] 郭敏. 地皮菜活性多糖的制备及其抗大肠癌效应研究[D]. 太原: 山西大学, 2019: 74-88.
- [36] 宗帅. 粒毛盘菌多糖抗肿瘤作用及其机制研究[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2020: 109-136.
- [37] SU Jiyan, SU Lu, LI Dan, et al. Antitumor activity of extract from the sporoderm-breaking spore of *Ganoderma lucidum*: restoration on exhausted cytotoxic T cell with gut microbiota remodeling[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1765. DOI:10.3389/fimmu.2018.01765.
- [38] SU Jiyan, LI Dan, CHEN Qianjun, et al. Anti-breast cancer enhancement of a polysaccharide from spore of *Ganoderma lucidum* with paclitaxel: suppression on tumor metabolism with gut microbiota reshaping[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 3099. DOI:10.3389/fmicb.2018.03099.
- [39] WANG Yan, FEI Yanquan, LIU Lirui, et al. Polygonatum odoratum polysaccharides modulate gut microbiota and mitigate experimentally induced obesity in rats[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3587. DOI:10.3390/ijms19113587.
- [40] DONG Jing, LIANG Qiongxin, NIU Yun, et al. Effects of *Nigella sativa* seed polysaccharides on type 2 diabetic mice and gut microbiota[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 159: 725-738. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.05.042.
- [41] CHEN Rong, LIU Bo, WANG Xiaoyang, et al. Effects of polysaccharide from *Pueraria lobata* on gut microbiota in mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 158(20): 740-749. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.04.201.
- [42] 刘文强. 低分子海藻硫酸多糖制备及其对小鼠细菌性与过敏性腹泻的抑制作用[D]. 厦门: 集美大学, 2020: 50-55.
- [43] COCKBUM D W, KOROPATKIN N M. Polysaccharide degradation by the intestinal microbiota and its influence on human health and disease[J]. Journal of Molecular Biology, 2016, 428(16): 3230-3252. DOI:10.1016/j.jmb.2016.06.021.
- [44] FOLEY M H, COCKBUM D W, KOROPATKIN N M. The Sus operon: a model system for starch uptake by the human gut Bacteroidetes[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2016, 73(14): 2603-2617. DOI:10.1007/s00018-016-2242-x.
- [45] NDEH D, ROGOWSKI A, CARTMELL A, et al. Complex pectin metabolism by gut bacteria reveals novel catalytic functions[J]. Nature, 2017, 544: 65-70. DOI:10.1038/nature21725.
- [46] LIUS A S, BRIGGS J, ZHANG Xiaoyang, et al. Dietary pectic glycans are degraded by coordinated enzyme pathways in human colonic *Bacteroides*[J]. Nature Microbiology, 2018, 3(2): 210-219. DOI:10.1038/s41564-017-0079-1.
- [47] XU Ju, CHEN Hubiao, LI Songlin. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota[J]. Medicinal Research Reviews, 2017, 37(5): 1140-1185. DOI:10.1002/med.21431.
- [48] ARBOLEYA S, WATKINS C, STANTON C. Gut bifidobacteria populations in human health and aging[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1204. DOI:10.3389/fmicb.2016.01204.

- [49] TURRONI F, MILANI C, DURANTI S, et al. Glycan utilization and cross-feeding activities by bifidobacteria[J]. Trends in Microbiology, 2018, 26(4): 339-350. DOI:10.1016/j.tim.2017.10.001.
- [50] NDEH D, GILBERT H J. Biochemistry of complex glycan depolymerisation by the human gut microbiota[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2018, 42(2): 146-164. DOI:10.1093/femsre/fuy002.
- [51] YAPO B M. Rhamnogalacturonan-I: a structurally puzzling and functionally versatile polysaccharide from plant cell walls and mucilages[J]. Polymer Reviews, 2011, 51(4): 391-413. DOI:10.1080/15583724.2011.615962.
- [52] CORRADINA F A S, BALDEZ T O, MILESSI T S S, et al. Eucalyptus xylan: an in-house-produced substrate for xylanase evaluation to substitute birchwood xylan[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 197: 167-173. DOI:10.1016/j.carbpol.2018.05.088.
- [53] ZEYBEK N, RASTALL R A, BUYUKKILECI A O. Utilization of xylan-type polysaccharides in co-culture fermentations of *Bifidobacterium* and *Bacteroides* species[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 236: 116076. DOI:10.1016/j.carbpol.2020.116076.
- [54] SANCHEZ J I, MARZORATI M, GROOTAET C, et al. Arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS) affect the protein/carbohydrate fermentation balance and microbial population dynamics of the simulator of human intestinal microbial ecosystem[J]. Microbial Biotechnology, 2009, 2(1): 101-113. DOI:10.1111/j.1751-7915.2008.00064.x.
- [55] SHERIDAN P O, MARTIN J C, LAWLEY T D, et al. Polysaccharide utilization loci and nutritional specialization in a dominant group of butyrate-producing human colonic firmicutes[J]. Microbial Genomics, 2016, 2(2): e000043. DOI:10.1099/mgen.0.000043.
- [56] MOTHERWAY M O, FITZGERALD G F, VAN SINDEREN D. Metabolism of a plant derived galactose-containing polysaccharide by *Bifidobacterium breve* UCC2003[J]. Microbial Biotechnology, 2011, 4(3): 403-416. DOI:10.1111/j.1751-7915.2010.00218.x.
- [57] VAN BUEREN A L, MULDER M, LEEUWEN S V, et al. Prebiotic galactooligosaccharides activate mucin and pectic galactan utilization pathways in the human gut symbiont *Bacteroides thetaiotaomicron*[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 40478. DOI:10.1038/srep40478.
- [58] CARTMELL A, LOWE E C, BASLÉ A, et al. How members of the human gut microbiota overcome the sulfation problem posed by glycosaminoglycans[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(27): 7037-7042. DOI:10.1073/pnas.1704367114.
- [59] RUAS-MADIEDO P, GUEIMONDE M, FERNÁNDEZ-GARCÍA M, et al. Mucin degradation by *Bifidobacterium* strains isolated from the human intestinal microbiota[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2008, 74(6): 1936-1940. DOI:10.1128/AEM.02509-07.
- [60] TAILFORD L E, CROST E H, KAVANAUGH D, et al. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome[J]. Frontiers in Genetics, 2015, 6: 81. DOI:10.3389/fgene.2015.00081.
- [61] KATOH T, MAESHIBU T, KIKKAWA K I, et al. Identification and characterization of a sulfoglycosidase from *Bifidobacterium bifidum* implicated in mucin glycan utilization[J]. Bioscience, Biotechnology and Biochemistry, 2017, 81(10): 2018-2027. DOI:10.1080/09168451.2017.1361810.
- [62] 邵双宇, 司夏利, 张岩松, 等. 食用菌多糖分析方法研究进展[J]. 食品科学, 2020, 41(19): 272-280. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200512-140.
- [63] BLANCHET S, PRUNIER J G, KORT H D. Time to go bigger: emerging patterns in macrogenetics[J]. Trends in Genetics, 2017, 33(9): 579-580. DOI:10.1016/j.tig.2017.06.007.
- [64] 凌茜文, 于洁琼, 彭思远, 等. 肠道微生物基因组学与代谢组学分析联合应用的研究进展[J]. 微生物学通报, 2021, 48(4): 1292-1301. DOI:10.13344/j.microbiol.china.200585.
- [65] 刘昭曦, 王禄山, 陈敏. 肠道菌群多糖利用及代谢[J]. 微生物学报, 2021, 61(7): 1816-1828. DOI:10.13343/j.cnki.wsxb.20200478.
- [66] 胡紫媛, 夏婧. 昆虫肠道菌群组学研究及功能和应用进展[J]. 生物技术通报, 2021, 37(1): 102-112. DOI:10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2020-0859.
- [67] 张秀秀, 李晴, 曹腾莉, 等. 肠道菌群与脑-肠-肾轴在慢性肾病中的研究进展[J]. 药学研究, 2019, 38(6): 355-358. DOI:10.13506/j.cnki.jpr.2019.06.011.
- [68] 谢小慧, 代思源, 戴艳玲, 等. 基于肠-肾轴理论浅析膳食纤维对慢性肾病的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(2): 193-197. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2020.180758.
- [69] 邵瑞飞, 杨艳, 郑志榕, 等. 肠道菌群和“肠-肺”轴在脓毒症中的作用[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(8): 1109-1112. DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2020.08.023.
- [70] 惠登城, 孙明瑜. 基于肠-肝轴理论探讨非酒精性脂肪性肝病和肠道菌群的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(7): 1627-1630. DOI:10.27658/d.cnki.gzzyy.2020.000115.