

分子修饰对多糖免疫活性影响的研究进展

白艳玲,尚晓娅*,赵豪宾,刘欢,徐春兰,牛卫宁

(西北工业大学生命学院,西北工业大学特殊环境生物物理学研究所,
空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室,陕西西安 710072)

摘要:免疫调节活性是多糖最重要的生物活性之一,多糖能够提高机体的免疫功能而对正常细胞没有毒副作用。对多糖进行适当的分子修饰,有利于多糖免疫活性功能的发挥。为了改进多糖的免疫活性,常采用化学修饰、生物修饰、物理修饰等方法对多糖进行结构修饰。本文综述了近年来不同分子修饰方法对多糖免疫活性的影响,并探讨其作用机制,为进一步研究活性多糖的免疫作用机制和构效关系提供参考和依据。

关键词:多糖,分子修饰,免疫活性,构效关系,化学修饰

Research progress in the effect of polysaccharides molecular modification on their immunological activity

BAI Yan-ling, SHANG Xiao-ya*, ZHAO Hao-bin, LIU Huan, XU Chun-lan, NIU Wei-ning

(School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Key Lab for Space Biosciences & Biotechnology,
School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract: Immunoregulatory activity is one of the most important biological activities of polysaccharides. Polysaccharides can enhance immune activity while offer no side-effects on cells. Appropriate modification on polysaccharide could be good to exert immune function. The common methods for structure modification to improve its immune activity are the chemical method, biological method and physical method. This paper had expounded different methods of polysaccharide modification on the immune activity in recent years and discussed the mechanism of action. It provided reference and basis for further study on the immunologic mechanism and structure-function relationship of polysaccharides.

Key words: polysaccharide; molecular modification; immune activity; structure-function relationship; chemical modification

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2014)20-0393-05

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2014.20.078

环境质量和生态生活问题日益突出,如何增强人体自身免疫功能成为研究领域的热点,多糖已被证实具有调节免疫、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化等生物活性,特别是能够提高机体的免疫功能而对正常细胞没有毒副作用而广泛受到重视。绞股蓝多糖、牡蛎多糖、地衣芽孢杆菌产生的胞外多糖等多种植

物多糖、动物多糖和微生物多糖不仅提高小鼠的非特异性免疫,还提高小鼠的细胞免疫,具有显著的免疫活性^[1-4]。研究发现分子修饰对多糖生物活性有非常重要的影响,通过分子修饰可使原多糖活性提高,或产生新的活性。如黄精多糖的硫酸化、磷酸化、羧甲基化、乙酰化和磺酰化修饰后活性检测结果为:磷酸化多糖和硫酸化多糖对疱疹病毒具有显著的抑制作用,表现出极强的抗病毒活性,磺酰化多糖抗病毒效果与未改性的中性多糖相当,乙酰化多糖只有轻微的抗病毒活性,而羧甲基化多糖则几乎没有活性^[5]。由此可见,官能团的引入对多糖的生物活性影响较大。免疫功能作为生物活性中及其重要的一部分备受关注,免疫增强效应将会极大的提高多糖的利用率。因此,采取适当的方法进行结构修饰,以求获得免疫活性更好的多糖,不仅可以更好地研究多糖的构效关系,而且也能为新药筛选提供结构多样的候选化合物。分子修饰主要包括化学修饰、生物修饰和物

收稿日期: 2014-01-15

作者简介: 白艳玲(1990-),女,硕士研究生,研究方向:天然活性物质的结构与功能。

* 通讯作者: 尚晓娅(1979-),女,副教授,研究方向:天然产物结构分析和功能研究;低压缺氧的代谢机制研究。

基金项目: 国家自然科学基金(31101304);西北工业大学基础研究基金(JCY20130150);陕西省科学技术研究发展计划项目(2013K02-16);西北工业大学种子基金(Z2014030);陕西省教育厅专项科研项目(12JK0761);国家级大学生创新创业训练项目(201210699120)。

理修饰,目前最常用的修饰手段主要采用化学的方法引入其他基团,改变多糖的结构,从而提高其原来的生物活性,或者增加新的活性,包括硫酸酯化修饰、羧甲基化修饰、磷酸酯化修饰、碘化修饰、烷基化修饰、乙酰基化修饰等。但是,有关多糖的分子修饰对多糖免疫活性的影响还未见综述性文章报道。本文就多糖的分子修饰对其免疫活性的影响方面进行了综述。

1 化学修饰方法对多糖免疫活性的影响

1.1 硫酸化修饰对多糖免疫活性的影响

多糖的硫酸化修饰是多糖分子修饰中最为重要和常见的一种修饰方法。硫酸化修饰即是将多糖分子的羟基末端、羧基末端或者氨基末端用硫酸基团取代,以便得到活性优于原多糖分子的硫酸化多糖分子。其反应其原理是,在路易斯碱溶液由硫酸化试剂中的 SO_3H^+ 取代多糖羟基中的 H^+ ,经中和而得到多糖的硫酸盐。目前最常用的硫酸酯化试剂是氯磺酸-吡啶复合物,因为其产率和取代度均较为理想,易于得到硫酸化样品,但是由于氯磺酸本身具有强氧化性和刺激性,因此实际操作较为繁琐,危险度高。此外常用的硫酸酯化试剂还有三氧化硫与吡啶或三乙胺或 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)的复合物,使用该硫酸酯化试剂进行反应时,操作简单,安全度高,但是较氯磺酸-吡啶成本高。反应过程常用到的溶剂有甲酰胺、DMF、二甲亚砜(DMSO)和吡啶等。

部分多糖经硫酸化修饰后,其免疫活性显著增强,主要体现在对脾淋巴细胞和巨噬细胞的增殖、刺激细胞因子的分泌等方面。真姬菇多糖,中国柿子多糖和银合欢种子多糖经硫酸化修饰后,显著促进巨噬细胞的增殖和细胞因子的分泌,并且增加了NO的释放量^[6-8];金耳水果多糖经硫酸化修饰后显著促进小鼠脾淋巴细胞增殖^[9];银耳、党参、黑木耳、麦冬等多糖经硫酸化修饰后能显著促进鸡外周血淋巴细胞的增殖,提高血清中的抗体滴度,同时提高雏鸡细胞免疫和体液免疫的功能,且免疫功能的发挥受硫酸化取代度的影响^[10-13];龙须菜多糖经硫酸化修饰后,显著促进免疫抑制小鼠溶血素和溶血空斑的形成^[14]。由此可见硫酸化修饰对多糖免疫活性的增强有非常重要的作用,取代度大小同时也影响着免疫功能的发挥。该方法可作为提高多糖免疫活性的有效途径之一。

1.2 羧甲基化修饰对多糖免疫活性的影响

羧甲基化修饰也是多糖结构修饰的常用方法之一。羧甲基化修饰即多糖分子的羟基末端、羧基末端或氨基末端被羧基取代。羧甲基化反应原理分为两步:首先在碱性条件下多糖结构上的羟基与氢氧化钠反应生成醇盐,之后该醇盐与氯乙酸发生双分子亲核取代反应,生成所需的羧甲基化衍生物。通过控制氢氧化钠与氯乙酸的量,可最终得到不同取代度的羧甲基化多糖样品。

羧甲基基团的引入能引起多糖溶解性的增加,有利于多糖发挥各类生物功能^[15]。目前已研究发现,羧甲基化修饰对于部分多糖免疫活性的改变有极其

重要的影响,主要通过增强机体的抗氧化酶活、促进淋巴细胞和巨噬细胞增殖、促进细胞因子的分泌等途径发挥其免疫调节功能,并且证明其免疫活性受羧甲基取代度的影响。给养殖大黄鱼分别注射酵母 β -1,3-葡聚糖和不同取代度的羧甲基葡聚糖后发现,羧甲基化改性后的葡聚糖显著地提高大黄鱼血清及血细胞中的SOD活力,增强了大黄鱼的免疫活性^[16]。将黄芪多糖进行羧甲基化改性后,其促生长和增强免疫活性均非常明显^[17]。桑黄多糖进行羧甲基化修饰后,细胞毒性增强,间接引起多糖免疫活性的提高^[18]。

除了动物多糖和植物多糖,研究发现分子修饰对微生物多糖的免疫活性也有一定的影响。Dergunova等^[19]从曲霉中提取制备得到新型的羧甲基甲壳素-葡萄糖(CM-CG),并与之前酵母中提取并制备的羧甲基葡聚糖(CMG)进行比较,结果显示两种多糖均能引起小鼠白血球、骨髓中单核细胞、肝脏巨噬细胞及二次溶酶体含量的增多,表明羧甲基化改性可以提高葡聚糖的免疫活性。双歧杆菌胞外多糖进行羧甲基化改性后,发现其对细胞因子IL-2、IFN γ 的促进作用高于未改性多糖,表现出了更好的体外免疫活性^[20]。金磊等^[21]制备出不同取代度的羧甲基化海洋真菌多糖, Griess法测定其诱导巨噬细胞分泌NO的活性,并通过流式细胞仪检测其结合巨噬细胞的能力,结果表明,低取代度的羧甲基化多糖能提高原多糖的免疫活性,而高取代的多糖在一定程度上能抑制其免疫作用。证明羧甲基取代度对免疫功能的发挥将产生非常大的影响。由此可知,羧甲基基团的引入对于多糖免疫活性的改善有重大的意义,可作为多糖免疫活性修饰的备选方法。

1.3 磷酸化修饰对多糖免疫活性的影响

如果多糖支链上的羟基被磷酸基团所取代,则此方法为磷酸化修饰。多糖磷酸化的常用试剂有:五氧化二磷、三氯氧磷、磷酸盐等,反应过程需要用强酸做催化剂,因此通常会导致多糖降解,使反应后的体系成分复杂,故限制了磷酸化的应用但并未影响磷酸基团引入多糖所带来的免疫活性优势。研究发现,无论是相对较少的天然磷酸化多糖,还是经过化学方法改性后的磷酸化多糖,均具有极高的药用价值,是多糖构效关系研究中不可或缺的一部分^[22-23]。从蛋白核小球藻中分离得到的半乳聚糖磷酸酯基团被证明具有很好的巨噬细胞刺激作用^[24]。经磷酸化修饰后的葡聚糖可显著促进小鼠脾脏淋巴细胞的增殖,增强B淋巴细胞及树突状细胞表面CD86和CD69的表达,同时促进IL-10的分泌^[25]。从德氏乳杆菌保加利亚亚种OLL1073R-1中分离得到的胞外磷酸化多糖(APS)与分离得到的中性多糖(NPS)相比,可以明显刺激小鼠脾脏淋巴细胞增殖,激活巨噬细胞,同时抑制S180和P388肿瘤细胞的增殖;将APS中的磷酸根基团水解清除之后,其免疫活性明显下降甚至完全消失,表明磷酸根基团对活性的发挥起着关键作用^[26-27]。进一步研究发现,APS较NPS能够激活小鼠巨噬细胞样J774.1细胞,显著促进IL-1 α 因子的基因表

达,同时对IL-6、IL-10、IL-12p40和TNF- α 的表达也起到了不同程度的促进作用^[28]。综上,多糖的磷酸化修饰对于多糖免疫活性的提高有非常重要的影响,磷酸化试剂还需进一步的改善和优化。

1.4 硒化修饰对多糖免疫活性的影响

机体缺硒元素后,T淋巴细胞特异性增殖作用和细胞毒效应减低,巨噬细胞和NK细胞活性明显降低,抗体生成减少。补充硒,或在体外实验中加入一定量的硒,均可促进淋巴细胞的增殖反应,诱导或促进淋巴细胞产生干扰素、IL-2等可溶性免疫活性介质^[29]。硒化修饰多糖其化学结构是硒元素与多糖中的单糖上两个顺式相邻羟基形成五元环的亚硒酸酯,通过硒化修饰可将多糖与硒元素有机结合成硒多糖,有利于充分发挥硒元素和多糖本身的生物活性,提高了硒作为微量元素的利用率。硒化修饰通常以亚硒酸及其盐为修饰剂,在一定条件下与多糖发生酯化反应生成亚硒酸脂多糖。硒化修饰后的多糖其免疫功能也逐步受到重视。Qin等^[30-31]用正交实验制备得到三水平的9个硒化修饰当归多糖,体外实验研究发现9个硒化当归多糖均能促进鸡外周血淋巴细胞的增殖,具有显著的免疫活性,找出最佳免疫活性的硒化多糖进行体内实验的研究,对鸡外周血淋巴细胞增殖、血清中抗体滴度、白介素和干扰素等水平进行评价,发现三个硒化修饰多糖组在大多数时间点的抗体效价显著高于免疫对照组,在部分时间点显著高于未修饰的当归多糖组。有免疫缺陷的小鼠口服硒化多糖后,血清半数溶血值显著增高,使免疫低下的小鼠体液免疫功能正常或接近正常水平^[32-33]。在临床上,化、放疗患者口服硒化多糖后血清免疫球蛋白IgG、IgA含量显著升高,巨噬细胞吞噬功能增强,表明硒化多糖能够明显提高化、放疗患者及恢复期患者的免疫功能^[34]。综上表明,硒化修饰对于部分多糖免疫活性的提高非常有效。

1.5 其他化学修饰方法对多糖免疫活性的影响

其他化学修饰方法有:多糖的烷基化修饰、乙酰基化修饰、磺酰化修饰、羟丙基修饰等^[35-38]。烷基化修饰指在多糖主链的还原末端引入烷基、取代烷基或长链芳香醇,以此来获得该多糖预期的生物活性;乙酰基化修饰指在多糖的支链中引入乙酰基;磺酰化修饰即是多糖支链上的羟基被磺酰基基团取代,将磺酰基引入多糖分子,进而发挥基团的特殊生物功效。烷基化对于降低多糖的高粘度,提高多糖的低溶解度有很好的效果;引入乙酰基对于多糖长链的伸展、多糖羟基的暴露是非常有帮助的,而且水溶性会大大提高,溶解度的增加有利于其免疫活性的发挥,通过乙酰化改性的甘露聚糖,竞争ELISA实验证明其可以提高抗原活性,说明经过乙酰化修饰后原甘露聚糖免疫调节活性明显增强^[39]。羟丙基化修饰提高了灵芝多糖的水溶性和抗氧化性,免疫活性受到影响^[40]。这些化学修饰方法可改变多糖原有的生物活性,免疫活性也因此而改变。可作为提高多糖免疫活性手段的参考方法之一。

在实际研究的过程中,有时为了得到更有针对

性的免疫效果,常常将以上化学修饰方法中的两种或两种以上结合使用,也可能得到免疫活性很好的多糖。将硫酸酯化多糖的C4位硫用硒取代制成的4-硒(代)硫酸酯多糖,能够促进淋巴母细胞的IL-2R表达,促进腹腔巨噬细胞吞噬中性红的数量,表明该产物能影响小鼠的免疫功能^[41]。Chen等^[42]从茯苓中提取制备得到(1 \rightarrow 3)- β -D-葡聚糖(PCS3-II),并成功合成了其羧甲基化-硫酸化衍生物,记为CS-PCS3-II,研究发现CS-PCS3-II处理过的肿瘤细胞其病理组织学显示有细胞坏死和凋亡,并且此衍生物具有比原葡聚糖更好的BALB/c小鼠肿瘤抑制率,推测其机制可能是硫酸根和羧甲基基团的引入通过氢键和静电力的作用提高了PCS3-II与免疫细胞受体之间的关联,从而抑制肿瘤细胞增殖,导致更强的免疫应答。进一步的体内实验证明CS-PCS3-II使吞噬指数、胸腺指数、脾脏指数、溶血活性、抗体水平和迟发超敏反应等免疫指标均显著提高,表明CS-PCS3-II的确显著提高了小鼠的免疫功能。

2 生物修饰对多糖免疫活性的影响

生物修饰主要指酶修饰,酶修饰法即酶降解法,与化学修饰相比,酶修饰具有专一性、高效性、易控制、无副反应发生等优点,日益成为人们关注的重点。目前酶降解的主要过程是降解多糖的主链,使其分子量降低,粘度减小,活性易于发挥。酶修饰法可以有效提高多糖的生物活性^[43-44]。对多糖免疫活性的影响也已在部分多糖中得到验证。茶多糖经 β -D-半乳糖苷酶降解后,与同等剂量对照组相比,修饰后的茶多糖明显提高脾指数、腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数,能显著提高DTH实验耳肿程度、血清HC50、NK细胞活性,可见绿茶多糖经过酶法修饰后免疫活性有所增强。同时在提高胸腺指数、ConA诱导脾淋巴细胞的增殖、溶血空斑数以及小鼠碳廓清吞噬指数方面要略差,表明经过酶法修饰后茶多糖免疫途径发生了一定变化^[45-46]。酿酒酵母细胞壁多糖经酶法改性后其免疫活性有效增强^[47]。可见,酶修饰法对多糖免疫活性也有重要的影响。

3 物理修饰法对多糖免疫活性的影响

物理修饰法是采用物理学的方法截断原多糖分子主链,得到分子量较低的片段。该方法通常能保证多糖基本结构不受破坏,而只是引起构象发生变化^[48]。目前常用的物理修饰法有超声处理、离子辐射、高压微射流法^[49]等。有研究发现,用超声波法、辐照法、微波法分别处理 β -葡聚糖后,多糖的一级结构未受影响,通过改变多糖的高级结构使其构象发生变化^[50]。通过物理修饰法也可调控多糖免疫活性的发挥。研究恶性肿瘤患者外周血来源的NK细胞后发现,经低剂量辐射作用后,NK细胞的杀伤活力显著增强,NK细胞培养体系上清液中细胞因子TNF- α 和IFN- γ 的分泌水平均升高,其杀伤相关蛋白FasL、perforin的表达量均显著增加,表明低剂量辐射可诱导恶性肿瘤患者外周血来源NK细胞免疫活性增强^[51]。物理修饰法虽然并不像化学修饰法一样被广泛运用,但其对部分多糖免疫活性的影响已得到证实。关于物理

修饰对多糖免疫活性的作用机制还有待后续的研究发现。

4 展望

多糖作为一种免疫调节剂和促进剂,是许多植物最重要的免疫活性成分,对植物免疫系统起着重要的调节作用。免疫系统的发展和研究虽然已经历数百年,免疫机制也几近完善,但是多糖作用于免疫系统的确切机制尚不清楚,多糖对于小分子识别机制还需加强。多糖虽然有种类多、活性好、天然无毒等优势,但是研究过程仍然面临许多难题,如分离纯化的技术难题,本身化学结构的复杂性,活性基团等均需要有大量的科学实验支持。而多糖作为活性成分,其产率低、利用率低的特点也较为突出。经过不同的化学结构修饰,得到不同结构类型和生物活性的多糖,将有助于我们有针对性地获得多糖特定生物活性,对于研究多糖功能性结构基团和活性之间的关系奠定基础。不同的功能性基团和多糖分子协同作用,不仅能刺激细胞因子的分泌、激活巨噬细胞, NK细胞和T、B淋巴细胞、促进抗体产生,还能激活补体系统、促进红细胞免疫功能及增强网状内皮系统功能。活性基团对免疫功能的影响有助于研究多糖的免疫机制。免疫功能的发挥又直接或者间接地影响着多糖其他功能的发挥,如抗肿瘤、抗病毒、抗氧化等。如何让多糖更好的为人类所利用是一项长远而艰巨的任务,还需要对此作出更多的研究和努力。

参考文献

- [1] 尚晓娅, 钦传光, 曹刚, 等. 绞股蓝多糖提取分离、化学结构及生物活性的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(3): 514-518, 540.
- [2] 尚晓娅, 张媛, 白艳玲, 等. 绞股蓝多糖体外抗氧化活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(4): 450-454.
- [3] 江长优, 张健, 赵江贺. 牡蛎多糖增强小鼠免疫功能作用研究[J]. 中成药, 2013, 35(5): 1062-1065.
- [4] Van D, Kee N, Frost C, et al. Extracellular polysaccharide production in bacillus Licheniformis Svd1 and its immunomodulatory effect[J]. Bio Resources, 2012, 7(4): 4976-4993.
- [5] Liu X, Wan Z, Shi L, et al. Preparation and antiherpetic activities of chemically modified polysaccharides from Polygonatum cyrtoneura Hua[J]. Carbohydr Polym, 2011, 83(2): 737-742.
- [6] Bao H, Choi W, You S. Effect of sulfated modification on the molecular characteristics and biological activities of polysaccharides from hypsizigus marmoreus[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2010, 74(7): 1408-1414.
- [7] Zhang Y, Lu X, Zhang Y, et al. Sulfated modification and immunomodulatory activity of water-soluble polysaccharides derived from fresh Chinese persimmon fruit[J]. Int J Biol Macromol, 2010, 46(1): 67-71.
- [8] Gamal-Eldeen A, Amer H, Helmy W, et al. Chemically-modified polysaccharide extract derived from Leucaena leucocephala alters Raw 264.7 murine macrophage functions[J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(6): 871-878.
- [9] Du X, Zhang J, Yang Y, et al. Purification, chemical modification and immunostimulating activity of polysaccharides from Tremella aurantialba fruit bodies[J]. J Zhejiang Univ-sc B, 2010, 11(6): 437-442.
- [10] Zhao X, Hu Y, Wang D, et al. The comparison of immune-enhancing activity of sulfated polysaccharides from Tremella and Condonopsis pilosula[J]. Carbohydr Polym, 2013, 98(1): 438-443.
- [11] Nguyena T, Wang D, Hu Y, et al. Immuno-enhancing activity of sulfated Auricularia auricula polysaccharides[J]. Carbohydr Polym, 2012, 89(4): 1117-1122.
- [12] Zhang J, Chen J, Wang D, et al. Immune-enhancing activity comparison of sulfated ophiopogon polysaccharide and sulfated jujube polysaccharide[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 52(1): 212-217.
- [13] Wang J, Hu Y, Wang D, et al. Sulfated modification can enhance the immune-enhancing activity of lyceum barbarum polysaccharides[J]. Cell Immunol, 2010, 263(2): 219-223.
- [14] 陈美珍, 余杰, 杨拉维, 等. 龙须菜多糖硫酸化对免疫活性的影响[J]. 食品多糖, 2010, 31(15): 278-282.
- [15] Yang L, Zhao T, Wei H, et al. Carboxymethylation of polysaccharides from Auricularia auricula and their antioxidant activities in vitro[J]. Int J Biol Macromol, 2011, 49(5): 1124-1130.
- [16] 杨文鸽, 黄晓春, 李花霞, 等. 葡聚糖与其羧甲基衍生物对养殖大黄鱼非特异免疫作用[J]. 浙江农业学报, 2006, 18(1): 16-20.
- [17] 杨小军, 王思宇, 姚军虎, 等. 羧甲基化分子修饰制备高效低聚黄芪多糖的方法: 中国, 103030704A[P]. 2013-04-10.
- [18] Shin J, Lee S, Bae I, et al. Structural and biological study of carboxymethylated Phellinus linteus polysaccharides[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(9): 3368-3372.
- [19] Dergunova M, Alexeenk T, Zhanaeva S, et al. Characterization of the novel chemically modified fungal polysaccharides as the macrophage stimulators[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(6): 729-733.
- [20] 吴广枫, 王姣斐, 李平兰. 改性双歧杆菌胞外多糖体外免疫活性研究[J]. 食品科技, 2011, 36(2): 2-4.
- [21] 金磊, 任敏, 严薇, 等. 羧甲基化海洋真菌多糖的制备及产物对巨噬细胞免疫作用的影响[J]. 药物生物技术, 2009, 16(4): 369-373.
- [22] 李全才, 李春霞, 勾东霞, 等. 磷酸化多糖的研究进展[J]. 生命科学, 2013, 25(3): 262-268.
- [23] Wei D, Cheng W, Wei Y, et al. Phosphorylated modification and in vitro antioxidant activity of Radix Hedysari polysaccharide[J]. Glycoconj J, 2012, 29(4): 167-172.
- [24] Suárez E, Kralovec J, Grindley T. Isolation of phosphorylated polysaccharides from algae: the immunostimulatory principle of Chlorella pyrenoidosa[J]. Carbohydr Res, 2010, 345(9): 1190-1204.
- [25] Nagasawa C, Nishimura U, Tohno M, et al. Oral administration of phosphorylated dextran regulates immune response in

- ovalbumin-immunized mice[J]. Asian Austral J Anim, 2010, 23(1):106-115.
- [26] Kitazawa H, Harata T, Uemura J, et al. Phosphate group requirement for mitogenic activation of lymphocytes by an extracellular phosphopolysaccharide from *Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus*. Int[J]. Food Microbiol, 1998, 40(3): 169-175.
- [27] Kitazawa H, Ishii H, Uemura J, et al. Augmentation of macrophage functions by an extracellular phospho-268 polysaccharide from *Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus*[J]. Food Microbiol, 2000, 17(1):109-118.
- [28] Nishimura-Uemura J, Kitazawa H, Kawai Y, et al. Functional alteration of murine macrophages stimulated with extracellular polysaccharides from *Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus* OLL1073R-1[J]. Food Microbiol, 2003, 20(3):267-273.
- [29] 魏虎来, 贾正平, 赵怀顺, 等. T-AK 细胞和 IL-2 脂质体联合硫酸酯多糖抗白血病效应的研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1998, 18(5):410-413.
- [30] Qin T, Chen J, Wang D, et al. Optimization of selenylation conditions for Chinese angelica polysaccharide based on immune-enhancing activity[J]. Carbohydr Polym, 2013, 92(1): 645-650.
- [31] Qin T, Chen J, Wang D, et al. Selenylation modification can enhance immune-enhancing activity of Chinese angelica polysaccharide[J]. Carbohydr Polym, 2013, 95(1):183-187.
- [32] 蒋芹, 张为民, 杨成喜. 硫酸酯多糖辅助癌症化疗的临床观察[J]. 肿瘤防治研究, 1997, 24(2):110-111.
- [33] 张哲文, 魏虎来, 苏海翔. 硫酸酯多糖的免疫调节与抗肿瘤作用[J]. 兰州大学学报, 2005, 31(2):88-91.
- [34] 徐兵河, 宋雪梅, 孙燕, 等. 硫酸酯多糖 II 期临床结果[J]. 中国新药杂志, 1998, 7(4):258-261.
- [35] Chauhan D, Ray A, Yiktorsson K, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor activity of a novel alkylating agent, Melphalan-Flufenamide, against Multiple Myeloma Cells[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(11):3019-3031.
- [36] Wang X, Creek D, Schiaffo C, et al. Spiroadamantyl 1,2,4-trioxolane, 1,2,4-trioxane, and 1,2,4-trioxepane pairs: relationship between peroxide bond iron (II) reactivity, heme alkylation efficiency, and antimalarial activity[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(16):4542-4545.
- [37] Zhocowski N, Sendra V G, Lorenz V, et al. Catalytic and glycan-binding abilities of ppGalNAc-T₂ are regulated by acetylation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 410(1): 140-145.
- [38] Vasconcelosa A, Dekker R, Barbosa A, et al. Sulfonation and anticoagulant activity of fungal exocellular-(1→6)-d-glucan(lasiiodiplodan)[J]. Carbohydr Polym, 2013, 92(2):1908-1914.
- [39] Young M, Davies M J, Bailey D, et al. Characterization of oligosaccharides from an antigenic mannan of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Glycoconjugate J, 1998, 15(8):815-822.
- [40] Liu W, Xu P, Yao W, et al. Preparation of a hydroxypropyl Ganoderma lucidum polysaccharide and its physicochemical properties[J]. Food Chem, 2010, 122(4):965-971.
- [41] 索金良. 4-磺(代)硫酸酯多糖的抗肿瘤免疫调节作用及其机制研究[J]. 生理科学进展, 1996, 27(1):43-46.
- [42] Chen X, Zhang L, Cheung P, et al. Immunopotential and anti-tumor activity of carboxymethylated-sulfated β-(1→3)-D-glucan from *Poria cocos*[J]. Int Immunopharmacol, 2010, 10(4): 398-405.
- [43] 贾俊强, 沈健, 陈炼, 等. 蛹虫草多糖的酶法修饰及其抗氧化活性[J]. 食品科学, 2013, 34(1):114-120.
- [44] 刘贺, 郭晓飞, 李君, 等. 大豆种皮多糖在甘露聚糖酶修饰下力学行为的演变[J]. 食品工业科技, 2012, 33(4):180-183.
- [45] Sun Y, Liang H, Cai G, et al. Sulfated modification of the water-soluble polysaccharides from *Polyporus albicans* mycelia and its potential biological activities[J]. Int J Biol Macromol, 2009, 44(1):14-17.
- [46] 余志, 石玉涛, 倪德江, 等. 酶法修饰绿茶多糖对免疫低下模型小鼠免疫活性的影响[J]. 茶叶学, 2010, 30(增刊1):567-572.
- [47] 刘媛媛, 王强, 刘红芝. 酿酒酵母细胞壁多糖改性研究进展[J]. 化工进展, 2009, 28(4):686-691.
- [48] 王兆梅, 李琳, 郭祀远, 等. 多糖结构修饰研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2002, 33(12):616-620.
- [49] Kasaai M, Charlet G, Paquin P, et al. Fragmentation of chitosan by microfluidization process[J]. Innov Food Sci Emerg, 2003, 4(4):403-413.
- [50] 高洁, 刘红芝, 刘丽, 等. 修饰改性β-葡聚糖溶液构象研究进展[J]. 食品科学, 2013, 34(13):323-328.
- [51] 孔庆成. 低剂量辐射对肿瘤患者外周血NK细胞免疫活性的影响及机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2013.

一套《食品工业科技》在手， 纵观食品工业发展全貌