

多糖抗流感病毒研究进展

郑锐林[†], 陈美瑜[†], 陈丹阳, 陈海洋,
苏静瑶, 许甜甜, 郭敏, 李英华*, 朱冰*

广州医科大学 广州市妇女儿童医疗中心, 广州 510120

摘要:在自然界中,多糖广泛分布于多种生物体内,植物多糖、动物多糖和微生物多糖为主要的三类。自1960年,人们陆续发现多糖具有多种药理作用,包括抗氧化、抗肿瘤、抗感染、抗炎、抗抑郁、调节免疫功能以及降低血糖血脂等作用。流感病毒是引起流行性感动的病原体,流感病毒表面抗原易发生变异,导致世界性大流行。近年来,多糖对流感病毒的抑制作用成为了研究热点,本文对多糖抵抗流感病毒的研究展开综述,讨论了不同的多糖抗流感病毒的作用机制,并提出对多糖未来研究开发和广泛应用的展望。

关键词:多糖;流感病毒;抗病毒

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2022)Suppl-0167-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2022.S.022

Research progress of polysaccharides against influenza virus

ZHENG Rui-lin[†], CHEN Mei-yu[†], CHEN Dan-yang,
CHEN Hai-yang, SU Jing-yao, XU Tian-tian, GUO Min, LI Ying-hua*, ZHU Bing*

Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Abstract: In nature, polysaccharides are widely distributed in a variety of organisms. Plant polysaccharides, animal polysaccharides and microbial polysaccharides are the main three types of polysaccharides. Since 1960, people have successively discovered that polysaccharides have a variety of pharmacological effects, including anti-oxidation, anti-tumor, anti-infection, anti-inflammatory, anti-depression, regulating immune function, and reducing blood sugar and blood lipids. Influenza virus is a representative species of orthomyxoviridae that causes influenza, and the surface antigens of influenza virus are prone to mutate, leading to a worldwide pandemic. Seasonal influenza causes huge economic losses and also poses a threat to human health. In order to effectively control the influenza pandemic, antiviral treatment and prevention have become research hotspots and urgent clinical needs. The inhibitory effect of polysaccharides on influenza viruses has received widespread attention. This article reviews the research of polysaccharides against influenza virus, in order to discuss the mechanism of action of different polysaccharides against influenza virus, and propose prospects for the future research, development and wide application of polysaccharides.

Key words: polysaccharide; influenza virus; antiviral

流感(influenza)指的是流行性感动的,是一种因流感病毒(influenza virus)引发的呼吸道疾病,且具有很强的传染性^[1]。流感病毒对我们身体的健康危害较大,现代药理学普遍认为最主要的一种抗病毒方式是对流感病毒进行直接或间接的杀灭。由于

病毒本身具有较高的基因突变率,所以在生活中人们很难通过注射一种疫苗来实现对该种病毒的持久性免疫,且大多药物的副作用较大,药性过强,对人体造成一定的不良影响。因此研发出一种副作用较小,能有效应对流感病毒突变的治疗药物,成为现代医疗研究亟待解决的问题之一。

多糖属于药物中的天然药物,具有毒副作用小、抗病毒谱广、无环境污染等优点,使其发挥的药效远远高于合成物质的药效。

收稿日期:2021-06-25

接受日期:2021-07-23

基金项目:广东省自然科学基金(2020A151110648)

[†]共同第一作者

*通信作者 Tel:86-20-81330740; E-mail:liyinhua@gzhu.edu.cn, zhubing@gzhu.edu.cn

1 几种多糖的基本结构表征

多糖分子量大,属于大分子物质,且结构复杂。多糖的生物活性与其结构组成有着密切关系,因此充分掌握多糖的结构表征,有利于把握其药理作用及其发挥疗效。结构学表征测定主要包括多糖含量测定、分子含量测定、单糖成分组成及比例、葡萄糖链相互连接的顺序、葡萄糖苷键的类型和结构等几个方面^[2]。多糖含量的经典检测方法—比色法(紫外分光光度法)有两种,分别为苯酚-硫酸法和蒽酮-硫酸法^[3]。近些年测定相对分子质量最常用的方法是高效凝胶色谱法(GPC)及 GPC-MALLS(用

于多角度散射激光)散射联合法^[4]。分子量不同的多糖,在单糖的组成、比例和结构上以及葡萄糖链的相互连接的顺序和糖苷键的类型上也会存在差异^[3]。解析单糖组成及比例的技术手段主要包括高效液相色谱、气质联用及液质联用技术^[3]。

以下我们详细整理了几种可以有效抗流感急性病毒的多糖,经过大量的科学分析和实验比较,我们不难得出发现:这类可能有效防治流感急性病毒的多糖大都是由甘露糖、鼠李糖、阿拉伯糖、葡萄糖、半乳糖等这几种独立的单糖共同结合组成的。

表 1 不同抗流感病毒多糖的结构和组成

Table 1 Structure and composition of different polysaccharides against influenza virus

多糖种类 Type of polysaccharides	单糖组成 Monosaccharide composition	糖苷键 Glycosidic bond	修饰基团 Modifier group	参考文献 Ref.
裸藻多糖 Euglena	葡萄糖、甘露糖、鼠李糖、半乳糖	β -1 \rightarrow 3, β -1 \rightarrow 4	硫酸基团	5
细辛多糖 Asarum polysaccharide	L-鼠李糖、D-阿拉伯糖、D-木糖、 D-葡萄糖、D-半乳糖、D-甘露糖	α -(1 \rightarrow 3)-D-Araf, β -(1 \rightarrow 4)- D-Galp, α -(1 \rightarrow 4)-D-Galp A		6
AF-3 系列多糖 AF-3 series polysaccharides	甘露糖、葡萄糖、半乳糖、 少量氨基葡萄糖和氨基半乳糖		硫酸基团	7
SEK-4 系列多糖 SEK-4 series of polysaccharides	葡萄糖、少量甘露糖和半乳糖			7
紫菜多糖 Seaweed polysaccharide	半乳糖、3,6-内醚-L-半乳糖、 甘露糖和少量木糖	α , β -(1 \rightarrow 2)-糖苷键、 α , β -(1 \rightarrow 3)-糖苷键、 α , β -(1 \rightarrow 4)-糖苷键	硫酸基团	8
黄芪多糖 Astragalus polysaccharide	葡萄糖、阿拉伯糖、甘露糖、 果糖、半乳糖	主要通过 α -型糖苷键少数通过 β -型糖苷键进行连接	羧基团	9
金银花多糖 Honeysuckle polysaccharide	甘露糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、 葡萄糖、半乳糖、木糖、阿拉伯糖、岩藻糖	α -D-葡萄糖为主, 还有一定的 β -D-果糖		10

2 流感病毒结构及作用机制

流行性感病毒(influenza virus),是正粘病毒科(Orthomyxoviridae)的一个重要代表性病毒物种,简称为流感病毒。其主要是分两个传播阶段的高级多肽负链 RNA 类型病毒,根据负链多肽核蛋白(NP)将其大致可以分成三类,分别为甲型、乙型和丙型,不同类型的多肽的结构组成、基因结构组成、致病性及感染性均存在较大的差异,其中甲型流感的传播危害最为明显。在甲型病毒流感宿主病毒中,血凝素(HA)和神经酪氨酸氧化酶(NA)两种抗原是重要的两种受体抗原,因为这些抗原可能会相互发生直接迁移或者吸附漂移,所以流感宿主病毒目前共有 16 种主要抗原亚型,病毒主要是通过一些

HA 流感病毒的中性突起与一些寄存在流感宿主病毒细胞受体表面的脱氧多核苷受体与唾液酸抗原进行直接结合,让流感病毒直接通过漂移吸附在易感病毒细胞受体表面。唾液酸一般与半乳糖、6-糖苷、3'或者 a 链接,唾液酸受体类型在动物与人体间的分布均有所差异。目前,广大科研人员所能够认识到的致病原因和机理主要包括:流感疾病和传播中的病毒感染可以诱导体内宿主细胞发生凋亡,是可以导致体内细胞发生病变的最重要原因之一;感染病毒后可对病毒感染物体造成氧化应激损伤;细胞因子的风暴学说或者其他的免疫应激反应理论^[11]。

3 多糖抗流感病毒的作用

多糖分布范围极广,发挥着十分重要的作用,其

潜在价值值得我们去研究发现。多糖类化合物广泛存在于动物细胞膜和植物、微生物的细胞壁中,是由醛基和酮基通过苷键连接组成的高分子聚合物,也是构成生命的四大基本物质之一^[12]。

3.1 直接抑制作用

多糖抗流感病毒的直接抑制作用指的是对病毒的繁殖过程进行阻断,尽可能通过药物效果阻断病毒在繁殖时的蛋白合成、复制等,有效地将病毒扼杀在摇篮里^[13]。例如:多糖可以抑制流感表面的 HA,还能抑制活性因子的通路等。但由于目前我国对于多糖类抗流感病毒研究起步较晚,而对于抗肿瘤细胞的研究更深刻,我们也可借鉴其对于肿瘤细胞的直接抑制效应来进行研究。多糖在肿瘤细胞中表现出对调节肿瘤细胞凋亡的细胞毒性作用发挥直接的抗肿瘤效应。部分多糖能诱导人体肿瘤细胞的凋亡和减弱肿瘤细胞的诱导分化,由大肠杆菌中分离出来的荚膜多糖激酶可以用于抑制细胞 B16-BL16 黑色素瘤和癌细胞以及 MDA-MB-231 乳腺癌肿瘤细胞的快速活性转移,并且它能够有效地抑制降低 MDB16-BL16 对乳腺内皮组织细胞、细胞间的活性分子、选择性蛋白的黏附功能^[14]。

3.2 间接抑制作用

多糖抗流感病毒的间接抑制作用主要是通过药物成分增强人体的免疫力,例如通过诱导巨噬细胞的体积和功能的增强等方式来提高人体机械免疫力。多糖能够通过调控巨噬细胞细胞因子的分泌量来调控巨噬细胞的功能,也可以通过调控巨噬细胞内酶的活性而直接影响到巨噬细胞的功能^[15]。

Yu 等^[15]通过设置空白对照组和黄精粗多糖对照组,两组分别结合了小鼠胃肠道中的脾细胞和巨噬细胞共同培养,发现黄精粗多糖能够增强体外培养的小鼠胃肠道淋巴细胞和巨噬细胞的免疫活性。植物多糖在调控淋巴细胞生长方面发挥着重要作用,它们主要表现在对其生长能力、亚群结构、细胞因子分泌等方面的重大影响。在一定的药物浓度下,植物多糖能够促进淋巴细胞的增殖,改善淋巴细胞的亚群结构,从而有效地调节人体的自身免疫功能。植物多糖能够通过促进人体细胞因子的分泌,从而加强人体的免疫系统。植物多糖还能有效地提高人类和动物机体的血清中抗体的水平,增强机体的免疫能力。

Zhang 等^[16]通过 CCK-8 法检测调衡方多糖对小鼠腹腔巨噬细胞的增殖效果,检测小鼠腹腔巨噬细胞的 NO、IL-12 量的表达,以及对干预 mRNA 转录,以及 Q-PCR、TLR4 通路关键节点蛋白的表达进行分析,发现多糖能促使细胞中相关细胞因子的分泌。

当归党参多糖、茯苓当归多糖、圆锥刺猬大绣球当归多糖、酸枣仁多糖等药物均可以激活补体系统^[14]。Li 等^[17]以不同浓度的紫菜多糖及生理盐水处理 BALB/C 小鼠腹腔连续注射,实验结果发现紫菜多糖对自然杀伤细胞杀伤活性具有促进作用。这种植物的磷酸多糖激酶能够通过生理刺激促使人类的某些自然杀伤细胞增殖,增强它们的自然杀伤力和活力。

4 多糖抗流感病毒的进展

由于近年来自然环境的恶化较为明显,流行感冒的发生率也不断升高,人们的生活质量也随之受到了一定的影响。但临床使用药物的治疗的副作用较大,且极易出现耐药性,治疗效果并不显著。为了降低这样的影响,必须要研究治疗效率高,药物毒性低的药物来用于临床治疗。通过积极探索多糖的作用机理,最终取得了一定的成果。

4.1 盐生隐杆藻多糖和裸藻多糖

盐生隐杆藻多糖和裸藻多糖分别提取于盐生隐杆藻和裸藻。在免疫抑制小鼠的实验中,盐生隐杆藻多糖的功能为促进吞噬细胞的活性,增加组织因子和抗体数,提高 NK 细胞活性,抑制 NO 产生,其有效剂量为 12.5 ~ 100 mg/kg,作用效果为促进淋巴细胞增殖,增强巨噬细胞的吞噬活性和促炎细胞因子 IL-1 和 IL-12 的产生^[16,17]。在实验对象为人的实验中,裸藻多糖的功能为增加抗体含量,促进组织因子分泌,其有效剂量为 500 mg/d,作用效果为提取的唾液 IgA 抗体浓度增加 11.6%^[18]。

4.2 板蓝根多糖

Yang 等^[19]研究实验结果表明利用板蓝根多糖在体外分别对多种不同亚型流感甲型病毒流感和多种乙型病毒流感具有一定的免疫抑制效应,其抑制作用发生机理主要是通过有效抑制流感病毒在体内细胞表面的溶酶 HA 而有效降低流感病毒的持续感染。接下来的一系列诱导性甲型流感相关疾病对该病毒的耐药因子试验分析结果显示,体外连续传代

6代,传代后的敏感毒株中包括板蓝根菌和多糖毒素 G2 的始终持续维护着稳定的敏感性,没有显示任何耐药性。板蓝根水提物 S-03 主要的化学成分是糖类,而多糖所占的比重最高,其对多种亚型人流感病毒 HA 具有不同程度的抑制功效,并且对禽流感病毒(H6N2、H7N3、H9N2)的 HA 也具有一定抑制功效,其作用和机制与 HA 抑制人体在流感病毒细胞表面的发生性相关。

Li 等^[20]研究发现板蓝根多糖在体外对人季节性流感病毒(H1N1、H3N2)和禽流感病毒(H6N2、H9N2)具有强大的抗流感病毒活性,并剂量依赖性降低由 H1N1 病毒感染诱导的炎症因子和趋化因子的表达(IL-6、IP-10、MIG、CCL-5),在 H9N2 病毒感染中也有相似的作用。板蓝根多糖可强烈抑制流感病毒感染诱导的 TLR-3 的蛋白表达,表明它们通过抑制 TLR-3 信号通路的激活来削弱流感病毒诱导炎症因子上调的能力。

Wang 等^[21]发现板蓝根多糖在 MDCK 细胞中显示出对 H3N2 猪流感病毒(SIV)的抑制作用。实验中板蓝根多糖可以显著改善 SIV 感染小鼠的症状,减少病理变化并提高 NO 和 IgG 的血清水平。板蓝根多糖还可以改变肺匀浆中细胞因子的产生,从而改善免疫反应和修复炎症。在 SIV 感染的实验小鼠模型中,板蓝根多糖的剂量为 75 mg/kg 是有效的^[22]。

4.3 细辛多糖

Yang 等^[23]研究发现细辛多糖 3 个给药浓度均可显著降低上清液中病毒含量($P < 0.05$)。与模型组相比,MXF 组、细辛多糖组小鼠的肺指数显著降低($P < 0.05$),H1N1 流感病毒的 M 基因相对表达量显著降低($P < 0.05$)。IL-10 和 IFN- γ 的基因相对表达量出现不同程度上调,IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的各个基因相对表达量都会出现差异性的降低,细辛多糖可显著增强 TNF- α 的表达($P < 0.01$)。细辛多糖有较好的体外耐受抗流感病毒活性,并且它们能够通过减少血液中的病毒载体量来缓解肺组织的炎症和损害、调节炎症细胞因子表达,起到对肾虚外感证小鼠的保护作用。相较于全方,细辛多糖有较好的抗病毒活性。

4.4 紫菜多糖

Yang 等^[24]通过对两只鸡蛋的胚细胞进行大量实验,结果分析发现两种紫菜酸性多糖之间具有对

甲 1 型流感病毒活性的酸性抗体。低分子量的酸性多糖 F1 抗病毒活性要优于高分子量的酸性多糖 F2,二者和金刚烷胺均在两种紫菜酸性多糖中分别表现出了明显的相互作用协同和酸性抗体对甲 1 型流感病毒的抑制作用。紫菜中的多糖是一种能够被人类广泛用来抗击流感病毒疾病的主要药物之一。

4.5 黄芪多糖

Li 等^[25]通过对黄芪多糖在治疗流感病毒性肺炎患者肺指数和肺指数抑制剂的效应及对小鼠体内流感病毒增殖功能的影响进行分析。实验分析发现:黄芪多糖溶液 100 g/L 浓度,小白鼠在滴鼻后进行给药,对流感疾病病毒所致小白鼠肺炎的病变具有明显抑制效应,200 g/L、100 g/L 浓度组能够抑制流感疾病病毒的增殖(与传统疾病对照组相比较 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),200 g/L 浓度组能延长流感病毒感染中的小鼠的生存时间。直接在鼻咽和口咽部同时给予抗病毒药物,可以直接地作用于人体传播的靶位,收到了较好的治疗效果,给药的剂量比口服途径要少几十到数百倍,方便实用且具有宣通开腑,消除炎症症状等功能。黄芪对抗流感病毒的功能机制大致可分为:(1)对膜稳定性的作用,增强其抵抗力。(2)直接抗病毒物质及诱发性干扰素、NK 刺激细胞活性,从而有效地彻底杀灭了一些部分心脏疾病,减轻了对心肌细胞的严重伤害^[25]。

4.6 金银花多糖

金银花是抗流感疾病病毒的主要药物之一,金银花抗流感疾病药物模型中的血清蛋白成分组学初步调查表明,金银花对流感病毒导致小鼠流感学模型人体血清中一些多功能蛋白质的表达与此具有密切的相关性^[26]。金银花其中的多种抗肿瘤病毒活性主要来源于异绿色氨原酸、绿原酸、芳樟醇、双花醇、黄酮醇类化合物。相关临床试验结果表明,小剂量的金银花对于早期治疗成年小鼠流感肺炎病毒症状早期具有较为显著的临床疗效,大剂量的金银花药物可以有效对流感急性疾病肺炎病毒中的增殖免疫过程细胞发挥免疫抑制作用^[27]。Ding 等^[28]建立的指纹图谱能够作为对金银花药材产品的质量评估的依据,并且已经发现其中的金银花多糖在体外都有一定抗 RSV 活性。本课题的研究为金银花抗病毒活性的评价工作奠定了坚实的基础,同时也为中药抗 RSV 的研究提出了新的研究思路。

表 2 不同多糖的抗流感病毒效应

Table 2 Antiviral effect of different polysaccharide

多糖种类 Type of polysaccharides	作用病毒 Action virus	作用机理 Mechanism of action	作用效果 Effect	参考文献 Ref.
盐生隐杆藻多糖 Cryptobacillus salina polysaccharide	FMI 流感病毒	提高干扰素,维护免疫系统稳定	100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 对肺指数抑制率达 13.39%	29
裸藻多糖 Euglena	流感病毒	增强免疫,抑制病毒感染	小鼠的存活率提高 34.4%	30
板蓝根多糖 Radix Isatidis polysaccharide	多种亚型的甲型流感及乙型流感病毒	抑制流感病毒表面的 HA 而减少病毒感染	流感病毒株对板蓝根多糖 G2 保持稳定的敏感性,无明显耐药性	31
细辛多糖 Asarum polysaccharide	抑制 H1N1 流感病毒	增强免疫,抑制病毒增殖	小鼠肺组织中病毒载量和肺指数显著降低	23
紫菜多糖 Seaweed polysaccharide	H1N1 流感病毒	降低病毒活性	病毒血凝试验的滴度由 96 降至 2	24
黄芪多糖 Astragalus polysaccharide	流感病毒	增强免疫	调节 THP-1 源的 IL-12、IL-10、IL-6、TNF- α 的 mRNA、ICAM-1 及其他多种蛋白质的活化水平	25
金银花多糖 Honeysuckle polysaccharide	流感病毒	增强免疫,调节免疫功能,降低炎症反应	药物处理组小鼠存活率提高,肺部病变程度和肺指数抑制率减轻	32

5 展望

大量的研究表明,多糖不仅在人体中具有一定的营养价值,对人体免疫机制的调控、抗病毒、抗癌、低脂饮食也有一定的促进性作用,有成为人们补充营养、抵抗病毒的有效手段的潜质^[33,34]。随着多糖提取方法的进步以及人们对多糖组成结构的熟悉掌握,多糖已从最初的食品添加剂成为了现在营养剂中的重要成分。不仅如此,多糖制成抗流感药物,作为佐剂制成流感疫苗,用于增强免疫力,抵抗病毒等,我们可见其良好而广阔的前景,如图 1 所示。

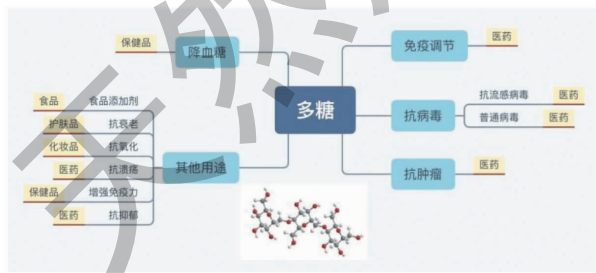


图 1 多糖的应用前景图

Fig. 1 Application prospect map of polysaccharide

从目前的研究报告数量及方向看来,多糖抗肿瘤方向的研究远多于抗病毒研究,而在抗病毒的领域,对多糖抗流感病毒的研究仍有很大的探索空间。我们既要继续加深对多糖抗肿瘤的研究,同时也应

补足多糖抗病毒的相关研究,完善多糖的生物学活性多样性。此外,多糖的抗病毒机制需要更深更广泛地研究,通过了解多糖的结构组成,以及多糖如何参与到病毒的感染机制中,深入解析多糖抗病毒的作用机理,应在将来加以解决。多糖具有生物活性高、相对安全性、来源广泛、稳定且经济价值高等优势,作为开发新的抗流感病毒药物的材料,应用前景广阔。

参考文献

- Vemula SV, et al. Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans [J]. *Viruses*, 2016, 8(4): 1-15.
- Yi N. Discussion on the progress of anti-influenza virus effect of traditional Chinese medicine [J]. *Heilongjiang Med J* (黑龙江医药), 2021, 34: 306-308.
- Rui W, et al. Progress in structural characterization and biological activity of *Astragalus* polysaccharides [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm* (中药新药与临床药理), 2019, 30: 264-270.
- Yang SP. The content of *Astragalus* polysaccharides was determined by ultraviolet spectrophotometry [J]. *Mod Anim Husb Sci Technol* (现代畜牧科技), 2019(8): 7-9.
- Wang Y, et al. Comparison and study on determination methods of relative molecular weight of astragalus polysaccharides for injection [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2019, 54:

- 348-353.
- 6 Li JJ. Isolation, purification, structure analysis and biological activity of *Asarum* polysaccharides [D]. Changchun: Northeast Normal University (东北师范大学), 2008.
- 7 Liu YN, et al. Study on the activity of crude polysaccharides from fermentation broth of 12 marine fungi against influenza virus (H1N1) [J]. *Chin J Mar Drugs* (中国海洋药物), 2013, 32(1): 23-29.
- 8 Xiao MT, et al. Extraction of polysaccharides from *Porphyra yezoensis* and its anti-influenza virus activity [J]. *J Fuzhou Univ; Nat Sci* (福州大学学报: 自科版), 2003(5): 631-635.
- 9 Jiang XH, et al. Comparative study on the quality of *Astragalus* polysaccharides from different sources [J]. *Guangxi Sci* (广西科学), 2020, 27: 380-386.
- 10 Liu HP, et al. Composition and antioxidant activity of polysaccharides from *Flos Lonicerae* [J]. *Guizhou Agr Sci* (贵州农业科学), 2019, 47(6): 107-112.
- 11 Paules CI, et al. A universal flu vaccine is vital [J]. *Sci Am*, 2018, 318(2): 8.
- 12 Zhang HC, et al. Production of Fermentation API (发酵原料药生产) [M]. Beijing: China Light Industry Press, 2014.
- 13 Lin J, et al. Research progress on anti-tumor activity of polysaccharides in recent 5 years [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38: 1116-1125.
- 14 Shang QH, et al. Research progress on immunomodulatory effect and mechanism of plant polysaccharides [J]. *Chin J Anim Nutr* (动物营养学报), 2015, 27(1): 49-58.
- 15 Yu SW, et al. Effects of crude polysaccharides of *Polygonatum* on immune activity of spleen lymphocytes and macrophages in mice *in vitro* [J]. *J Med Sci Yanbian Univ* (延边大学医学学报), 2019, 42(2): 107-110.
- 16 Zhang HF, et al. Dendritic cell tumor vaccine assisted by ThPP enhances the immune function of S₁₈₀ tumor-bearing mice and inhibits tumor growth [J]. *Chin J Cell Mol Immunol* (细胞与分子免疫学杂志), 2020, 36: 903-910.
- 17 Li SJ, et al. Immune-reinforcing effects induced by *Porphyra* polysaccharide on natural killer cell activity of mice [J]. *J China Med Univ* (中国医科大学学报), 2007, 36: 133-134.
- 18 Ishibashi KI, et al. Effects of *Euglena gracilis* EOD-1 ingestion on salivary IgA reactivity and health-related quality of life in humans [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1-14.
- 19 Yang ZF, et al. The effects of a hot water soluble extract (S-03) isolated from *Isatis indigotica* root on influenza A and B viruses *in vitro* [J]. *Chin J Virol* (病毒学报), 2011, 27: 218-223.
- 20 Li Z, et al. Radix *Isatidis* polysaccharides inhibit influenza A virus and influenza A virus-induced inflammation via suppression of host TLR3 signaling *in vitro* [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 1-11.
- 21 Wang X, et al. Effects of *isatis* root polysaccharide in mice infected with H3N2 swine influenza virus [J]. *Res Vet Sci*, 2018, 119: 91-98.
- 22 Deng JL, et al. Research progress on anti-influenza virus active components of Radix *Isatidis* and its mechanism of action [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2021, 46: 2029-2036.
- 23 Yang J, et al. The protective effect of *Asarum* polysaccharide on influenza virus H1N1 infection and its influence on the expression of inflammatory factors [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2021, 46: 412-419.
- 24 Xiao MT, et al. Study on extraction of *Porphyra* polysaccharides and anti-influenza virus activity [J]. *J Fuzhou Univ* (福州大学学报), 2003(5): 631-635.
- 25 Li LY, et al. Experimental study on the anti-influenza effect of *Astragalus* polysaccharide [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol* (中国中医药科技), 2002, 9: 354-355.
- 26 He ZH. Clinical efficacy of Chinese herbal antiviral drugs in the treatment of viral upper respiratory tract infections in children [J]. *Chin J Pharm Econ* (中国药物经济学), 2015, 10(2): 74-75.
- 27 Huang JL, et al. Effect of Shufeng Xuanfei Zhike decoction on cough variant asthma [J]. *Chin J Prim Med Pharm* (中国基层医药), 2020, 27: 936-939.
- 28 Ding J, et al. Study on fingerprint and *in vitro* antiviral activity of *Lonicera japonica* polysaccharide [J]. *China Pharm* (中国药房), 2020, 31: 1061-1067.
- 29 Cheng Q. Pharmacological study on the extracellular polysaccharide of *Cryptobacillus salina* [D]. Wuhu: Anhui Normal University (安徽师范大学), 2005.
- 30 Nakashima A, et al. Oral administration of *Euglena gracilis* Z and its carbohydrate storage substance provides survival protection against influenza virus infection in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1-2): 379-383.
- 31 Huang Y, et al. Research progress on anti-influenza effective components of *isatidis radix* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2019, 36: 2618-2623.
- 32 Jia W, et al. Study on antiviral effect of *Lonicera japonica* Thumb polysaccharide *in vivo* [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med* (辽宁中医药大学学报), 2018, 20(6): 25-27.
- 33 Zhu L, et al. EPSAH, an exopolysaccharide from *Aphanothece halophytica* GR02, improves both cellular and humoral immunity as a novel polysaccharide adjuvant [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14: 541-548.
- 34 Gao X, et al. Research overview of high-frequency single-medicine in Chinese herbal compound against novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [J]. *World Notes Antibiot* (国外医药: 抗生素分册), 2020, 41: 283-289.