

# 黄芪多糖通过调节肠道菌群增敏PD-1抑制剂的 研究进展

张紫怡<sup>1</sup>, 宋爱英<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

<sup>2</sup>黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年8月25日; 录用日期: 2025年9月28日; 发布日期: 2025年10月13日

## 摘 要

程序性细胞死亡蛋白1 (programmed cell death protein-1, PD-1)抑制剂在肿瘤免疫治疗中面临耐药性强、应答率低的挑战。黄芪多糖(astragalus polysaccharide, APS)具有抑制肿瘤细胞增殖, 调节免疫等功能, 还可能通过调节肠道菌群增强PD-1抑制剂疗效。本文综述了APS通过富集双歧杆菌、阿克曼菌等有益菌群, 促进短链脂肪酸等代谢物分泌, 从而增强肠道屏障功能、下调肿瘤PD-L1表达等多通路机制。APS通过“肠道菌群-免疫-肿瘤”轴改善肿瘤微环境, 为PD-1抑制剂耐药提供新策略, 但其临床转化仍需深入探索菌群调控的个体化差异及机制协同性。

## 关键词

黄芪多糖, 肠道菌群, PD-1抑制剂

# Research Progress on Astragalus Polysaccharide Sensitizing PD-1 Inhibitors by Modulating Intestinal Flora

Ziyi Zhang<sup>1</sup>, Aiyong Song<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Graduate, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

<sup>2</sup>Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Aug. 25<sup>th</sup>, 2025; accepted: Sep. 28<sup>th</sup>, 2025; published: Oct. 13<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 张紫怡, 宋爱英. 黄芪多糖通过调节肠道菌群增敏 PD-1 抑制剂的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(10): 4121-4125. DOI: 10.12677/tcm.2025.1410599

## Abstract

Programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitors face the challenge of strong drug resistance and low response rate in tumor immunotherapy. Astragalus polysaccharides (APS) have the functions of inhibiting tumor cell proliferation, regulating immunity, and may also enhance the efficacy of PD-1 inhibitors by modulating the intestinal flora. In this paper, APS promotes the secretion of short-chain fatty acids and other metabolites by enriching beneficial bacteria such as Bifidobacterium and Ackermania, thereby enhancing intestinal barrier function and down-regulating tumor PD-L1 expression. APS improves the tumor microenvironment through the “gut microbiota-immune-tumor” axis and provides a new strategy for PD-1 inhibitor resistance, but its clinical translation still needs to explore the individualized differences and mechanism synergies of microbiota regulation.

## Keywords

Astragalus Polysaccharide, Intestinal Flora, PD-1 Inhibitors

Copyright © 2025 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. PD-1 抑制剂耐药现状

PD-1 主要在激活的 T 细胞和 B 细胞及 NK 细胞中表达, 通过与其配体 PD-L1、PD-L2 结合, 传递抑制性信号, 从而防止 T 细胞过度激活, 维持免疫耐受, 避免自身免疫病。而肿瘤细胞通过诱导 T 细胞高表达 PD-1 分子, PD-1 与其配体 PD-L1 结合后会损伤 T 细胞的多种生理功能, 包括 IL-2、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的产生[1], T 细胞功能减弱, 无法杀伤肿瘤细胞。PD-1/PD-L1 抑制剂通过阻断这种结合来恢复 T 细胞的活性, T 细胞能够识别并杀死癌细胞, 达到控制肿瘤的目的[2]。然而随着耐药及肿瘤的转移等因素, 肿瘤患者对于 PD-1/PD-L1 抑制剂的平均单药治疗应答率不到 20% [3], 在黑色素瘤中单药治疗应答率可达 40%, 但微卫星稳定型结直肠癌不足 5%; 而导致这种结果的耐药机制复杂: 包括肿瘤抗原提呈缺陷、IFN- $\gamma$  通路失活、CAFs 物理屏障及菌群紊乱等因素。

## 2. 肠道菌群及黄芪多糖对免疫治疗的作用

肠道菌群是人体最大的共生微生物生态系统, 在免疫系统的防御功能方面发挥了重要作用, 近年来被证实对肿瘤免疫治疗[4], 尤其是 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效具有决定性调控作用, 其机制复杂, 涵盖了代谢物分泌、免疫细胞活化、黏膜屏障维护等多维度。研究证实, 黑色素瘤患者中, 富含双歧杆菌的菌群组无进展生存期延长近 3 倍[5]。进一步研究发现, 这种疗效提升与菌群介导的代谢 - 免疫重塑密切相关; 双歧杆菌通过分泌短链脂肪酸(如丁酸)直接激活 T 细胞的抗肿瘤功能[6], 而粪球菌通过代谢产物琥珀酸增强 DC 细胞抗原呈递, 间接促进 T 细胞对高表达 PD-L1 肿瘤的杀伤。目前, 基于菌群调控的联合治疗策略已成为克服 PD-1 耐药的新方向, 通过调控 T 细胞共信号分子 CD28 和 PD-1 的表达, 在免疫系统的发育和成熟中发挥重要作用[7]。肠道菌群与 PD-1 抑制剂疗效之间存在密切关联, 这一关系主要通过菌群 - 免疫轴来介导。多项临床前研究和临床试验证实, 特定肠道微生物及其代谢产物能够显著影响 PD-1 抑制剂的治疗效果。例如, 富含双歧杆菌、粪杆菌和艾克曼菌的肠道菌群组成与更好的 PD-1 抑制剂响应率相关, 而某些条件致病菌如肠杆菌的过度增殖则可能导致治疗抵抗。从机制上看, 双歧杆菌可

通过增强树突状细胞的抗原呈递功能, 促进淋巴细胞增殖并激活巨噬细胞极化[8]。其次, 部分有益菌群及其代谢产物(如短链脂肪酸)能够抑制调节性 T 细胞和髓系来源的抑制细胞(MDSCs)等免疫抑制性细胞的活性, 从而减轻肿瘤微环境的免疫抑制状态。再者, 肠道菌群可通过调节全身和局部免疫反应, 影响 PD-1/PD-L1 信号通路的活性。例如, 某些菌群代谢产物能够下调肿瘤细胞 PD-L1 的表达, 增强 T 细胞对肿瘤的识别和杀伤能力[9]。此外, 肠道菌群还通过维持肠道屏障完整性间接影响 PD-1 抑制剂的疗效。完整的肠道屏障可防止细菌及其产物进入循环系统, 避免引发全身性炎症反应而干扰抗肿瘤免疫。在这方面, 阿克曼菌因其能够促进黏液层生成和增强肠道屏障功能而备受关注。Amuc-1100 蛋白是阿克曼菌外膜上含量最丰富的蛋白之一, 通过激活 TLR2 信号, 从而增加结肠和肠系膜淋巴结中 CD8+细胞毒性 T 淋巴细胞的数量来抑制肿瘤形成[10]。临床研究发现, 对 PD-1 抑制剂响应良好的患者肠道中该种菌群的丰度往往较高。

黄芪味甘性温, 具有补气升阳, 托毒排脓等功效, 对于增强人体正气, 提高机体免疫力具有重要作用。黄芪的主要成分 APS、黄芪甲苷、槲皮素等, 具有抑制肿瘤细胞的增殖, 促进其凋亡及调节免疫等功能。APS 通过促进 T 细胞及 NK 细胞活性、降低促炎因子(IL-6, TNF- $\alpha$ )来达到抗炎促修复的作用。此外 APS 还可以提高机体对抗肿瘤药物敏感性, 使药物发挥更好的疗效[11]。临床用药注射用黄芪多糖的主要作用是益气补虚, 用于倦怠乏力、少气懒言、自汗、气短、食欲不振属气虚证因化疗后白细胞减少, 生活质量降低, 免疫功能低下的肿瘤患者。此外, 注射用黄芪多糖在激活免疫细胞, 调节免疫因子方面也有显著功效[12]。在逆转免疫抑制方面, 注射用黄芪多糖通过降低 PD-L1 的表达, 从而减少 PD-1 与 PD-L1 结合引起的免疫耐受[13]。在疗效方面, APS 对于降低中晚期妇科恶性肿瘤患者血清肿瘤标志物的水平, 减轻顺铂等化疗药物不良反应发生率, 减毒增效等方面具有显著效果[14]; 对于结直肠癌的患者, 作用机制主要集中于诱导肿瘤细胞凋亡和调节免疫微环境(如肠道菌群), 抑制肿瘤细胞迁移、侵袭及转移等方面[15]; 对于肺癌的患者, APS 联合 TP 等化疗方案可有效抑制晚期非小细胞患者肿瘤进展, 减轻化疗毒副反应, 提高患者生活质量[16]。基于上述研究, 提出 APS 可能通过重塑肠道微生态, 打通“肠道菌群-免疫-肿瘤”三重调控轴, 从而为 PD-1 抑制剂更为有益的微环境基础。

### 3. APS 通过调节肠道菌群增敏 PD-1 抑制剂的潜在机制

APS 对肠道菌群的调节作用以及肠道菌群与 PD-1 抑制剂疗效的密切关联, 我们提出 APS 可能通过多通路机制增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤效果。首先, APS 通过促进特定有益菌群的增殖, 优化肠道菌群结构, 这些菌群及其代谢产物能够激活全身和肿瘤局部的抗肿瘤免疫应答。短链脂肪酸是肠道菌群的主要代谢产物, 肠道菌群将不可消化的抗性淀粉、非淀粉多糖等发酵产生短链脂肪酸。APS 可以增加产生短链脂肪酸微生物群的比例, 如增加了双歧杆菌的丰度, 促进了膳食纤维的发酵, 短链脂肪酸产量增加[17][18], 如丙酸、丁酸等。APS 诱导增加的双歧杆菌和乳杆菌等产生丁酸, 可刺激树突状细胞成熟, 促进 T 细胞活化, 维持免疫稳态。此外, APS 可能通过菌群代谢产物间接影响 PD-1/PD-L1 信号通路。丁酸作为 APS 发酵的主要产物之一, 已被证明能够抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)活性, 上调肿瘤抗原表达, 并降低 PD-L1 的表达水平, 从而增强 T 细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力[19]。

其次, APS 通过富集阿克曼菌群, 促进黏蛋白的合成, 增强肠道屏障功能, 减少细菌及内毒素易位引起的系统性炎症[20]。APS 能够增进肠道菌群与肠上皮细胞作用, 促进紧密连接蛋白(如 occludin 和 claudin-1)的表达, 增加黏液层厚度, 这些变化有助于维持免疫稳态, 实现对免疫-代谢互作的正向调控, 避免过度的炎症反应干扰 PD-1 抑制剂的作用, 多方位维护机体健康[21]。

在肿瘤微环境层面, APS 调节的菌群变化可能导致免疫抑制性细胞的减少和效应性 T 细胞的增加。研究表明, APS 干预后, 肿瘤组织中 Tregs 和 MDSCs 的浸润显著减少, 而 T 细胞和自然杀伤(NK)细胞

的比例增加。这种免疫细胞组成的改变与 PD-1 抑制剂的协同作用, 可能共同打破肿瘤的免疫逃逸机制。

APS 的免疫调节作用具有双向性, 既能增强抗肿瘤免疫应答, 又能防止过度的免疫激活导致的副作用。这种特性使其特别适合与 PD-1 抑制剂联用, 在提高疗效的同时可能减轻免疫相关不良事件的发生率和严重程度。

#### 4. 研究展望与挑战

目前关于 APS 对肠道菌群影响的研究大多基于动物模型, 临床数据相对缺乏, 需明确 APS 在癌症患者中的菌群调节效果及其与 PD-1 抑制剂疗效的相关性。APS-肠道菌群-免疫系统相互作用的种属差异也不容忽视。小鼠模型中获得的结果未必能完全推及人类, 因此在转化研究中需谨慎解读数据, 建立更接近人类免疫系统和肠道菌群组成的人源化小鼠模型可能提高临床预测价值。APS 作为一种中药提取物, 在抗肿瘤、调节免疫等方面都有一定的效果, 且副作用较小, 疗效温和, 因此应用场景较广泛。此外, APS 通过多通路、多机制地抗肿瘤、调节肠道菌群, 可能增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤免疫应答, 为克服 PD-1 抑制剂耐药问题提供了部分新思路。尽管目前 APS 在临床治疗中展现出通过调节肠道菌群以增敏 PD-1 抑制剂的巨大潜力, 但其临床广泛应用仍面临诸多挑战。APS 并非单一化合物, 而是分子量范围广、糖苷键连接方式多样的异质性混合物。其生物活性受提取原料、提取工艺和纯化方法的影响极大, 导致不同批次的 APS 在成分和效价上可能存在显著差异。在个体化差异方面, 患者的肠道菌群组成受遗传、疾病状态等多种因素影响, 存在巨大的个体差异, 这种差异可能导致对 APS 的治疗反应不同。对于某些菌群失调严重的患者, APS 可能无法有效富益目标菌群。只有系统地解决这些挑战, 才能更好的地患者改善生活质量。

#### 参考文献

- [1] Atwa, S., Odenthal, M. and El Tayebi, H. (2021) Genetic Heterogeneity, Therapeutic Hurdle Confronting Sorafenib and Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **13**, Article No. 4343. <https://doi.org/10.3390/cancers13174343>
- [2] 冯加其, 刘雄青, 黄鑫昱, 等. 肝细胞癌中 PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂耐药机制的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2025, 34(6): 924-929.
- [3] Yan, Q., Lin, H., Zhu, K., Cao, Y., Xu, X., Zhou, Z., *et al.* (2022) Immune Checkpoint FGL1 Expression of Circulating Tumor Cells Is Associated with Poor Survival in Curatively Resected Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 810269. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.810269>
- [4] 干振杰, 李易泽, 黄敏. 肠道菌群代谢物调控肿瘤免疫机制研究进展[J]. 药学学报, 2025, 60(8): 2389-2404.
- [5] Gopalakrishnan, V., Spencer, C.N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M.C., Karpnits, T.V., *et al.* (2018) Gut Microbiome Modulates Response to Anti-PD-1 Immunotherapy in Melanoma Patients. *Science*, **359**, 97-103. <https://doi.org/10.1126/science.aan4236>
- [6] Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J.B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z.M., *et al.* (2015) Commensal Bifidobacterium Promotes Antitumor Immunity and Facilitates Anti-PD-L1 Efficacy. *Science*, **350**, 1084-1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
- [7] 陶雪花. 肠道菌群变化对 CD8<sup>+</sup>T 细胞 PD-1 和 CD28 表达影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 芜湖: 皖南医学院, 2021.
- [8] 曹瑾, 赵子豪, 徐德旭, 等. 动物双歧杆菌 IOB LO7 后生元增强免疫抑制小鼠免疫功能[J/OL]. 食品与发酵工业, 1-11. <https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.042166>, 2025-08-03.
- [9] Bachem, A., Makhlof, C., Binger, K.J., de Souza, D.P., Tull, D., Hochheiser, K., *et al.* (2019) Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids Promote the Memory Potential of Antigen-Activated CD8<sup>+</sup> T Cells. *Immunity*, **51**, 285-297.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.002>
- [10] 王一然. 嗜黏蛋白阿克曼菌 Amuc-1100 蛋白信息学和改善疾病的分子机制[J]. 工业微生物, 2025, 55(2): 221-226.
- [11] 任静, 宾宜潇, 解王格, 等. 黄芪多糖抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(7): 120-125.

- [12] 安宸, 谢虹亭, 龙思丹, 等. 扶正类抗肿瘤中药注射剂研究进展[J]. 中成药, 2025, 47(6): 1942-1947.
- [13] Chang, H., Kuo, Y., Wu, L., Chang, C., Cheng, K., Tyan, Y., *et al.* (2020) The Extracts of *Astragalus membranaceus* Overcome Tumor Immune Tolerance by Inhibition of Tumor Programmed Cell Death Protein Ligand-1 Expression. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 939-945. <https://doi.org/10.7150/ijms.42978>
- [14] 李改英, 苏延军, 冯国芳. 注射用黄芪多糖联合化疗对中晚期妇科恶性肿瘤患者的治疗效果观察[J]. 中国社区医师, 2023, 39(14): 67-69.
- [15] 刘迪, 高宗跃, 刘一帆, 等. 中药多糖类成分防治结直肠癌机制研究进展[C]//中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 中国抗癌协会整合肿瘤学分会, 重庆医科大学, 重庆大学, 重庆中医药学会. 2025 年 CACA 肿瘤标志物学术大会暨肿瘤标志物产业创新大会暨肿瘤标志物青年科学家大会暨整合肿瘤学学术会议论文摘要集. 重庆, 2025: 161-162.
- [16] 单风晓. 注射用黄芪多糖联合化疗在晚期非小细胞肺癌患者中的应用[J]. 实用中西医结合临床, 2025, 25(7): 27-29+49.
- [17] Zhang, Y., Ji, W., Qin, H., Chen, Z., Zhou, Y., Zhou, Z., *et al.* (2025) Astragalus Polysaccharides Alleviate DSS-Induced Ulcerative Colitis in Mice by Restoring SCFA Production and Regulating Th17/Treg Cell Homeostasis in a Microbiota-Dependent Manner. *Carbohydrate Polymers*, **349**, Article ID: 122829. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122829>
- [18] 李蒙子, 邱芳驰, 陈倩, 等. 中药多糖调节肠道菌群研究进展[J]. 中国食物与营养, 2017, 23(12): 13-16.
- [19] 毛雨珂, 任胜楠, 冯龄鑫, 等. 丁酸盐在晚期非小细胞肺癌 PD-1 免疫治疗中发挥协同增效作用[J]. 现代生物医学进展, 2025, 25(6): 961-974.
- [20] Plovier, H., Everard, A., Druart, C., Depommier, C., Van Hul, M., Geurts, L., *et al.* (2016) A Purified Membrane Protein from *Akkermansia muciniphila* or the Pasteurized Bacterium Improves Metabolism in Obese and Diabetic Mice. *Nature Medicine*, **23**, 107-113. <https://doi.org/10.1038/nm.4236>
- [21] 高月星, 司明旺, 张玉迪, 等. 黄芪多糖的现代药理作用研究进展[J]. 生物化工, 2025, 11(3): 242-244.