

## 参芪扶正注射液调节环磷酰胺化疗后小鼠腹腔巨噬细胞功能的研究

邓向亮, 廖海峰, 温如燕, 罗霞, 周联\*

广州中医药大学 中药学院, 广东 广州 510006

**摘要:** **目的** 考察参芪扶正注射液对环磷酰胺化疗小鼠巨噬细胞吞噬功能和杀伤肿瘤细胞活性的影响。**方法** 将小鼠随机分为对照组、环磷酰胺组以及参芪扶正注射液低、中、高剂量(10、20、40 mL/kg)组。除对照组外,其余各组小鼠均 ip 环磷酰胺 100 mg/kg。参芪扶正注射液组小鼠 ig 给予 10、20、40 mL/kg 参芪扶正注射液,对照组和环磷酰胺组 ig 给予等量生理盐水,1次/d,连续5 d。称定胸腺和脾脏质量,计算免疫器官指数;ELISA法检测小鼠血清IL-2水平;流式细胞仪检测巨噬细胞吞噬荧光微球的数量和比例,计算吞噬率和吞噬指数;流式细胞仪检测CFSE标记的H22细胞中PI阳性细胞的比例。**结果** 参芪扶正注射液可以不同程度地恢复环磷酰胺化疗小鼠的胸腺指数和脾指数;显著提高环磷酰胺化疗小鼠血清IL-2水平;减少小鼠巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数;不同程度地提高环磷酰胺化疗后小鼠巨噬细胞对H22细胞的杀伤活性。**结论** 参芪扶正注射液可改善环磷酰胺化疗后小鼠免疫抑制状态,对巨噬细胞吞噬和杀伤活性均有调节作用。

**关键词:** 参芪扶正注射液;环磷酰胺;巨噬细胞;吞噬功能;调节作用

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)03-0253-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.03.005

## Modulation effect of Shenqi Fuzheng Injection on functions of peritoneal macrophages in cyclophosphamide treated mice

DENG Xiang-liang, LIAO Hai-feng, WEN Ru-yan, LUO Xia, ZHOU Lian

School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

**Abstract: Objective** To investigate the modulation effect of Shenqi Fuzheng Injection (SFI) on peritoneal macrophage phagocytosis and tumor-killing activity in cyclophosphamide (Cy) treated mice. **Methods** NIH mice were randomly divided into control group, Cy group, and low-, mid-, and high-dose (10, 20, and 40 mL/kg) SFI groups. Mice were ip administered with Cy (100 mg/kg) except control group. Mice in SFI groups were ig administrated with 10, 20, and 40 mL/kg SFI, once daily for 5 d, while those in control group and Cy group were ig administered with the same dosages of saline solutions. The weights of spleen and thymus were weighed to calculate the immune organ index. Levels of serum IL-2 were determined by ELISA method. The amounts and proportions of macrophage phagocytosis of fluorescent microspheres were detected by Flow cytometry to calculate phagocytic rates and phagocytosis index. The proportion of PI positive cells in liver cancer cell H22 marked with CFSE was detected by Flow cytometry. **Results** SFI could recovery spleen and thymus index of Cy-treated mice in different extent, significantly improve the level of serum IL-2, and reduce phagocytic rates and phagocytosis index. SFI could also enhance the tumor-killing activity for liver cancer cell H22 of macrophages in Cy-treated mice in different degree. **Conclusion** SFI can improve immunosuppression, and regulate the phagocytosis function and enhance the tumor-killing activity of macrophages in Cy-treated mice.

**Key words:** Shenqi Fuzheng Injection; cyclophosphamide; macrophage; phagocytosis function; regulation

化疗是癌症治疗的主要手段之一,减轻化疗毒副作用、提高治疗效果一直备受关注<sup>[1-2]</sup>。参芪扶正注射液是临床辅助放化疗的中成药,常用于肺癌、胃癌、乳腺癌等化疗的辅助治疗,具有改善肿瘤患

者化疗后骨髓抑制状态,促进外周血白细胞恢复,提高机体免疫力的作用<sup>[3-7]</sup>。巨噬细胞既是机体固有免疫系统中重要的成员,又是重要的抗原提呈细胞,在机体抗感染、抗肿瘤及启动适应性免疫应答中发

收稿日期: 2014-10-25

基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金项目(20124425110010)

作者简介: 邓向亮, 博士生, 主要从事中药免疫药理与毒理研究。E-mail: gzy622@163.com

\*通信作者 周联(1963—), 男, 广东惠来人, 教授, 医学博士, 研究方向为中药免疫药理与毒理。

Tel: (020) 39358047 E-mail: zl@gzucm.edu.cn

挥极重要的作用。因此,本研究拟考察参芪扶正注射液对环磷酰胺化疗后小鼠巨噬细胞吞噬功能和杀伤肿瘤细胞活性的影响,为参芪扶正注射液保护化疗机体固有免疫系统提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF 级 NIH 小鼠 68 只,雌性,体质量 19~22 g,广东省医学实验动物中心提供,许可证号 SCXK(粤)2008-0002。

### 1.2 细胞株

小鼠肝癌细胞 H22 由本实验室保存,用 RPMI1640 完全培养液(含胎牛血清 10%、青霉素 100 U/mL、链霉素 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )置于 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 、饱和湿度细胞培养箱培养。

### 1.3 试剂与仪器

参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂,规格 250 mL/瓶,批号 1304348);环磷酰胺(山西普德药业股份有限公司,批号 04131204);绵羊红细胞(浙江玉环县南方试剂厂,规格 100 mL,批号 20130615);荧光微球(Molecular Probes 公司,批号 1081822);牛血清白蛋白(BSA, Solarbio 公司,规格 10 g,批号 620H052);1640 基础培养基(HyClone 公司,规格 500 mL,批号 NYB0809)、胎牛血清(HyClone 公司,规格 500 mL,批号 NXC0583);碘化丙啶(PI, Sigma,批号 118K3538);小鼠 IL-2 ELISA 试剂盒(达科为生物工程股份有限公司,批号 E2020-1408-1);刀豆蛋白(ConA, Sigma,批号 080M7680V)。

L535R 台式冷冻离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司);FACS Canto II 流式细胞仪(BD 公司);MCO-20AIC 型  $\text{CO}_2$  培养箱(Sanyo);Multiskan FC 酶标仪(Thermo 公司)。

## 2 方法

### 2.1 小鼠造模与给药

将 68 只 NIH 小鼠随机分为对照组、环磷酰胺组以及参芪扶正注射液低、中、高剂量(10、20、40 mL/kg)组,其中对照组为 12 只,其余各组均为 14 只。除对照组外,其余各组小鼠均 ip 环磷酰胺 100 mg/kg。参芪扶正注射液组小鼠 ig 给予 10、20、40 mL/kg 参芪扶正注射液<sup>[8]</sup>,对照组和环磷酰胺组 ig 给予等量生理盐水,1 次/d,连续 5 d。环磷酰胺化疗后第 2 天取对照组小鼠 5 只、其余各组每组 7 只,每只小鼠 ip 2%绵羊红细胞 0.2 mL 以激活巨噬细胞,用于检测小鼠巨噬细胞吞噬功能。其余小

鼠用于巨噬细胞抗肿瘤活性实验。

### 2.2 免疫器官指数

小鼠处死后剥离胸腺和脾脏,称定质量,计算免疫器官指数。

$$\text{免疫器官指数} = \text{器官质量} / \text{体质量} \times 1000$$

### 2.3 血清 IL-2 水平

小鼠摘眼球取血,常规方法分离血清。每组小鼠血清各取 5 个样品,参照小鼠 IL-2 ELISA 试剂盒说明检测 IL-2 水平。

### 2.4 巨噬细胞吞噬功能

小鼠处死后 ip 1640 基础培养液 5 mL,按摩 20 次,收集腹腔冲洗液并经 200 目筛网滤过至离心管,在 200 $\times$ g、4  $^{\circ}\text{C}$  条件下离心 5 min。细胞用 1640 完全培养液重悬,加入六孔板中,置  $\text{CO}_2$  培养箱贴壁培养 4 h 后洗去悬浮细胞。荧光微球与 1% BSA 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 min,超声波处理 5 min 后,按 100  $\mu\text{L}$ /孔加入细胞中,使每孔微球数约为  $1 \times 10^7$  个。细胞于  $\text{CO}_2$  培养箱孵育 1.5 h,用 PBS 洗去未被吞噬的微球,加入 500  $\mu\text{L}$  PBS,用细胞刮收集细胞至流式管中,流式细胞仪检测吞噬荧光微球的细胞数量和比例,计算吞噬率和吞噬指数。

$$\text{吞噬率} = \text{吞噬荧光微球的细胞数} / \text{计数的细胞总数}$$

$$\text{吞噬指数} = \text{被吞噬的荧光微球总数} / \text{计数的细胞总数}$$

### 2.5 巨噬细胞抗肿瘤活性

参考文献报道<sup>[9]</sup>方法对巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的功能进行检测。收集小鼠腹腔巨噬细胞,于 48 孔细胞培养板贴壁后洗去悬浮细胞,加入 ConA 使终质量浓度为 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,置培养箱孵育 24 h。选用小鼠肝癌 H22 细胞作为靶细胞,用羧基荧光素二醋酸盐琥珀酰亚胺酯(CFSE)标记后调整细胞浓度为  $1 \times 10^5/\text{mL}$ ,往巨噬细胞中每孔加入 0.2 mL,混匀后置培养箱孵育 24 h。收集悬浮细胞至流式管用 PBS 洗涤 2 遍,加入 PI 使终质量浓度为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。用流式细胞仪检测 CFSE 标记的 H22 细胞中 PI 阳性细胞的比例。

### 2.6 统计学分析

使用 SPSS 17.0 for Windows 分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,多个实验组与模型组之间的均数比较采用单因素方差分析(Dunnett 法),对均数为百分比的数据间比较先进行数据的平方根反正弦变换。

## 3 结果

### 3.1 免疫器官指数

环磷酰胺组小鼠胸腺指数和脾指数均明显低于

对照组,两组间比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ 、 $0.05$ )。参芪扶正注射液各剂量组小鼠胸腺指数和脾指数与环磷酰胺组比较均有不同程度的恢复,与环磷酰胺组比较胸腺指数差异均有统计学意义( $P<0.01$ 、 $0.05$ ),中、高剂量组与环磷酰胺组比较脾指数的差异具有统计学意义( $P<0.01$ 、 $0.05$ ),低剂量组脾指数高于环磷酰胺组脾指数,但两者之间比较无统计学意义。结果见表1。

### 3.2 血清 IL-2 分泌水平

环磷酰胺组小鼠血清 IL-2 含量明显低于对照

组( $P<0.001$ ),而参芪扶正注射液各剂量可以显著提高环磷酰胺化疗后小鼠血清 IL-2 水平,并呈现剂量相关性,与环磷酰胺组比较差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。结果见表2。

### 3.3 巨噬细胞吞噬功能

环磷酰胺组小鼠巨噬细胞吞噬微球总量,特别是吞噬2个以上微球的数量均多于对照组。参芪扶正各剂量组小鼠巨噬细胞吞噬荧光微球数量与环磷酰胺组比较都有不同程度的减少,表现为吞噬微球总数减少,吞噬2个以上微球的细胞数量减少而吞

表1 参芪扶注射液对环磷酰胺化疗小鼠胸腺指数和脾指数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Effect of Shenqi Fuzheng Injection on thymus and spleen index in cyclophosphamide treated mice ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> )	胸腺指数/(mg·g <sup>-1</sup> )	脾指数/(mg·g <sup>-1</sup> )
对照	5	—	4.44±0.60	4.28±1.21
环磷酰胺	7	100 mg·mL <sup>-1</sup>	2.42±0.89**	2.76±0.75*
参芪扶注射液	7	10	3.43±0.72 <sup>#</sup>	3.35±0.61
	7	20	3.89±0.76 <sup>##</sup>	4.18±1.13 <sup>#</sup>
	7	40	4.66±0.73 <sup>###</sup>	4.33±0.67 <sup>###</sup>

与对照组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$ ; 与环磷酰胺组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$  vs cyclophosphamide group

表2 参芪扶注射液对环磷酰胺化疗小鼠血清 IL-2 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Effect of Shenqi Fuzheng Injection on the production of IL-2 in cyclophosphamide treated mice ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> )	IL-2/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	5	—	31.46±3.62
环磷酰胺	5	100 mg·mL <sup>-1</sup>	20.07±2.26***
参芪扶正注射液	4	10	23.84±2.14 <sup>#</sup>
	4	20	25.11±2.69 <sup>#</sup>
	5	40	25.49±1.36 <sup>#</sup>

与对照组比较: \*\*\* $P<0.001$ ; 与环磷酰胺组比较: <sup>#</sup> $P<0.05$

\*\*\* $P<0.001$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs cyclophosphamide group

噬1个微球的细胞所占比例上升,提示吞噬能力趋向恢复正常,吞噬数量随药物剂量增加而增加,结果见表3。

经进一步分析发现,环磷酰胺组小鼠巨噬细胞吞噬率、吞噬指数均比对照组高,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。参芪扶正注射液各剂量组小鼠的巨噬细胞吞噬率、吞噬指数与环磷酰胺组比较均减少,其中参芪扶正注射液低、中剂量组与环磷酰胺组比较差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。结果见表4。

表3 参芪扶注射液对巨噬细胞吞噬荧光微球数量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of Shenqi Fuzheng Injection on microsphere numbers phagocytosed by macrophage ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> )	吞噬数量					
			0个	1个	2个	3个	4个	5个以上
对照	5	—	5 975±2 118	3 708±496	1 966±319	990±178	532±98	333±51
环磷酰胺	7	100 mg·mL <sup>-1</sup>	3 512±1 035	3 310±285	2 478±187	1 580±250	1 083±250	863±362
参芪扶正注射液	7	10	6 565±1 699	4 120±275	2 165±564	1 029±406	546±285	318±179
	7	20	5 704±1 689	3 536±448	2 049±498	1 024±352	572±225	334±175
	7	40	4 035±1 258	3 836±414	2 459±436	1 316±411	799±325	533±269

表4 参芪扶注射液对环磷酰胺化疗小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Effect of Shenqi Fuzheng Injection on macrophage phagocytosis in cyclophosphamide treated mice ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/只	剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> )	吞噬率/%	吞噬指数
对照	5	—	56.5±11	1.08±0.22
环磷酰胺	7	100 mg·mL <sup>-1</sup>	72.8±7*	1.69±0.28**
参芪扶正注射液	7	10	55.5±10.7 <sup>###</sup>	1.03±0.30 <sup>###</sup>
	7	20	57.2±10.9 <sup>###</sup>	1.12±0.31 <sup>###</sup>
	7	40	68.9±9.2	1.43±0.34

与对照组比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01; 与环磷酰胺组比较: <sup>#</sup>P<0.05 <sup>###</sup>P<0.01

\*P<0.05 \*\*P<0.01 vs control group; <sup>#</sup>P<0.05 <sup>###</sup>P<0.01 vs cyclophosphamide group

### 3.4 巨噬细胞抗肿瘤活性

碘化丙啶 (PI) 是核酸荧光染料, 可以与 DNA 结合, 经一定波长激光激发后发射荧光。PI 不能透过完整的细胞膜, 中晚期凋亡细胞由于细胞膜失去完整性, PI 可以进入细胞内与 DNA 结合, 因此通过流式细胞术检测 PI 阳性细胞比例可以反映巨噬细胞对 H22 细胞的杀伤。环磷酰胺组小鼠腹腔巨噬细胞对小鼠肝癌细胞 H22 的杀伤作用与对照组比较明显下降 (P<0.01), 而参芪扶正注射液各剂量均能不同程度地提高环磷酰胺化疗后小鼠巨噬细胞的杀伤活性, 其中高剂量组与环磷酰胺组比较差异具有统计学意义 (P<0.01)。结果见表 5。

表5 参芪扶注射液对小鼠巨噬细胞杀伤肿瘤细胞活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

Table 5 Effect of Shenqi Fuzheng Injection on tumor-killing activity of mice macrophage ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

组别	剂量/(mL·kg <sup>-1</sup> )	PI+H22/%
对照	—	10.35±2.46
环磷酰胺	100 mg·mL <sup>-1</sup>	7.10±1.03**
参芪扶正注射液	10	8.37±0.83
	20	8.70±2.16
	40	10.39±1.34 <sup>###</sup>

与对照组比较: \*\*P<0.01; 与环磷酰胺组比较: <sup>###</sup>P<0.01

\*\*P<0.01 vs control group; <sup>###</sup>P<0.01 vs cyclophosphamide group

### 3 讨论

胸腺是初级免疫器官, 是 T 细胞分化、成熟的主要场所; 脾脏被认为是机体最大的外周免疫器官, 两者在机体免疫系统中扮演着重要的角色。化疗药物具有免疫抑制的副作用, 其中最直观的表现是造成骨髓、胸腺、脾脏等免疫器官的损伤。IL-2 主要由辅助性 T 细胞 (Th) 分泌, 具有多种生物学活性, 包括在 T 细胞活化的第 3 信号中充当关键的信号分

子, 促进 NK 细胞增殖, 可以刺激巨噬细胞提高其吞噬能力<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示参芪扶正注射液具有保护化疗小鼠胸腺、脾脏的作用, 且呈现剂量相关性; 化疗后小鼠 IL-2 水平显著下降, 而参芪扶正注射液可以提高化疗后小鼠外周血中 IL-2 的分泌水平, 研究结果与相关文献报道<sup>[12-13]</sup>具有一致性。表明本研究小鼠经环磷酰胺化疗后免疫系统受损, 而参芪扶正注射液可以改善化疗小鼠免疫抑制状态的作用。

巨噬细胞既是重要的固有免疫细胞, 又参与启动适应免疫应答, 是重要的抗原递呈细胞。经典活化的巨噬细胞, 即 M1 型巨噬细胞, 通过吞噬和杀伤功能在机体抗感染、抗肿瘤中发挥重要作用; 而替代活化的 M2 型巨噬细胞则具有抑制炎症、参与组织修复等功能<sup>[14]</sup>。有文献报道环磷酰胺对机体巨噬细胞吞噬功能的调节作用与剂量有关, 表现为低剂量时可以抑制巨噬细胞吞噬功能, 相反在高剂量时可以促进巨噬细胞的吞噬作用<sup>[15]</sup>。参芪扶正注射液可以提高低剂量环磷酰胺化疗小鼠巨噬细胞的吞噬功能, 表现为增强机体免疫功能的作用<sup>[12]</sup>。而本研究考察小鼠经高剂量环磷酰胺化疗后巨噬细胞吞噬功能的变化及参芪扶正注射液对其的调节作用。结果显示高剂量环磷酰胺化疗后小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能明显增强, 参芪扶正注射液各剂量均能调节巨噬细胞吞噬功能, 使之趋向恢复正常, 但随着剂量的增加调节作用却降低。相反, 参芪扶正各剂量均能增强化疗后小鼠巨噬细胞杀伤肿瘤细胞的活性, 且呈现一定的剂量相关性。杀伤肿瘤细胞是 M1 型巨噬细胞的功能之一, 而 M1 型和 M2 型巨噬细胞都具有吞噬功能, 但是 M2 型巨噬细胞具有更大的吞噬能力<sup>[16]</sup>。参芪扶正注射液可以提高巨噬细胞抗肿瘤活性, 提示其可以促进巨噬细胞向 M1 型

极化；高剂量环磷酰胺化疗后小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能增强，推测为 M2 型巨噬细胞占优势；参芪扶正注射液对化疗后小鼠巨噬细胞吞噬功能的调节作用很可能是其促进巨噬细胞向 M1 型极化的结果。

综合上述，参芪扶正注射液能改善高剂量环磷酰胺化疗后小鼠免疫器官抑制状态，显著提高小鼠血清 IL-2 分泌水平，对巨噬细胞吞噬和杀伤活性均有调节作用。其中参芪扶正注射液可以增强小鼠腹腔巨噬细胞杀伤肿瘤细胞活性，呈现剂量相关性；对巨噬细胞吞噬功能的调节作用随着剂量的增加反而降低，这可能与其促进巨噬细胞向 M1 型巨噬细胞极化相关。

参考文献

[1] Cleeland C S, Allen J D, Roberts S A, *et al.* Reducing the toxicity of cancer therapy: recognizing needs, taking action [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012, 9(8): 471-478.

[2] Adair J E, Beard B C, Trobridge G D, *et al.* Extended survival of glioblastoma patients after chemoprotective HSC gene therapy [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 133-157.

[3] 王廷祥, 钊春风. 参芪扶正注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌 41 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(9): 775-777.

[4] Bo Y, Li H S, Qi Y C, *et al.* Clinical study on treatment of mammary cancer by shenqi fuzheng injection in cooperation with chemotherapy [J]. *Chin J Integr Med*, 2007, 13(1): 37-40.

[5] 崔朝阳, 林欣潮, 李乃卿. 参芪扶正注射液配合化疗治疗常见恶性肿瘤 59 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 2001, 42(5): 289-291.

[6] 王晓凡, 谭诗云, 郭毅. 参芪扶正注射液辅助治疗胃癌患者系统评价 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(3): 133-138.

[7] 丘嫦, 陈前军, 戴燕, 等. 扶正益气法对乳腺癌辅助化疗患者 Th1/Th2 细胞漂移的影响研究 [J]. 新中医, 2014, 46(8): 139-142.

[8] 万东君, 罗晓红, 张新宇, 等. 参芪扶正注射液对老龄 MODS 大鼠免疫功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2006, 15(11): 1255-1256.

[9] 赵连梅, 纪听, 单保恩, 等. 淫羊藿苷对化疗后小鼠骨髓和细胞免疫抑制作用的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(10): 976-979.

[10] Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2012, 12(3): 180-90.

[11] Reichlin A, Yokoyama W M. Natural killer cell proliferation induced by anti-NK1.1 and IL-2 [J]. *Immunol Cell Biol*, 1998, 76(2): 143-152.

[12] Wang J, Tong X, Li P, *et al.* Immuno-enhancement effects of Shenqi Fuzheng Injection on cyclophosphamide- induced immunosuppression in Balb/c mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3): 788-795.

[13] 徐朝军, 宋岚, 尹晓清, 等. 参芪扶正注射液对肺癌化疗后小鼠血清 IL-2、INF- $\gamma$  及免疫功能的影响 [J]. 实用临床医学, 2008, 9(4): 1-5.

[14] Murray P J, Wynn T A. Wynn. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723-737.

[15] 王彩英, 邢善田. 环磷酰胺对小鼠 B、T 淋巴细胞及巨噬细胞活力的影响 [J]. 中国人民解放军军事医学科学院院刊, 1982(3): 367-372.

[16] 李丹, 任亚娜, 范华骅. 巨噬细胞的分类及其调节性功能的差异 [J]. 生命科学, 2011, 23(3): 249-254.