

天然产物对树突状细胞免疫调节作用的研究进展

刘秉春, 袁建龙, 邱 英*, 云 升*

内蒙古医科大学附属医院 干细胞研究中心, 内蒙古 呼和浩特 010050

摘 要: 树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 是连接先天免疫和获得性免疫的关键。在感染和过敏反应中, DCs 作为专职抗原递呈细胞引起 T 细胞免疫应答, 并维持自身抗原免疫耐受。DCs 介导的 T 细胞免疫应答有益于感染性疾病以及癌症等的治疗, 同时 DCs 诱导的免疫耐受在控制自身免疫疾病、过敏或炎症性疾病中发挥作用。研究表明多种天然产物能够调控 DCs 的表型与功能, 并在免疫疗法的临床应用中被证明有效。因此, 利用天然产物调控 DCs 免疫功能将为开发有效且低成本的细胞治疗方法提供新的思路。对近年来关于天然产物调控 DCs 功能的研究进行综述, 总结天然产物对 DCs 表型变化的影响及其对免疫应答和免疫抑制的调控作用。

关键词: 天然产物; 树突状细胞; 成熟活化; 免疫激活; 免疫抑制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)05-1227-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.05.035

Research progress on immunomodulatory effect of plant components on dendritic cells

LIU Bing-chun, YUAN Jian-long, QIU Ying, YUN Sheng

Stem Cell Research Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China

Abstract: Dendritic cells (DCs) are the key to connecting innate and acquired immunity. In infections and allergic reactions, DCs, as full-time antigen-presenting cells, elicit a T-cell immune response and maintain the autoantigen immune tolerance. Mediated sarcoma immune responses are beneficial for the treatment of infectious diseases as well as cancers and the like, while the immune tolerance induced by DCs plays a role in the control of autoimmune diseases, allergies or inflammatory diseases. Studies have shown that a variety of plant components can regulate the phenotype and function of DCs and they are effective in the clinical use of immunotherapy. Therefore, the use of plant components which can regulate the immune function of DC will provide new ideas for developing effective and low-cost methods of cell therapy. This review summarizes the recent studies on the function of plant components in the regulation of DCs, the effects of plant components on the dendritic phenotypes and their regulatory roles in immune response and immunosuppression.

Key words: plant components; dendritic cells; mature activation; immune activation; immunosuppression

树突状细胞 (DCs) 作为“专职”抗原递呈细胞是连接先天免疫和适应性免疫的桥梁。DCs 通过激活 T 淋巴细胞刺激机体的获得性免疫应答, 其分化水平与免疫效应或耐受有关。此外, DCs 在免疫抑制和维持自身抗原免疫耐受方面起重要作用。随着细胞免疫治疗的发展, 通过生物学方法修饰 DCs 治疗和控制感染性疾病、免疫相关疾病以及癌症已经成为研究的热点。DCs 根据其表型和功能性质可

分为不同的亚群, 有上调特异性成熟标记的能力和刺激幼稚 T 细胞的能力, 成熟状态的 DCs 可能引起免疫应答或免疫耐受。DCs 的成熟过程是受到高度调控的, 使未成熟 DCs 转化为具备完全抗原递呈能力的成熟 DCs 的过程中, DCs 经历了一系列形态学和表型的变化, 包括主要组织相容性复合体分子从细胞内的吞噬泡再分配到细胞表面, 抗原内化下调, 表面协同刺激分子表达上调, 细胞骨架重组, 分泌

收稿日期: 2017-12-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360354); 内蒙古医科大学科技百万工程项目 (YKD2016KJBW005)

作者简介: 刘秉春 (1988—), 女, 微生物学硕士, 检验师, 研究方向为分子免疫学。Tel: 18004809046 E-mail: nmgyliu@foxmail.com

*通信作者 邱 英, 主任医师, 硕士生导师。Tel: (0471)3451700 E-mail: yingqium@hotmail.com

云 升, 博士, 教授/主任医师, 硕士生导师。Tel: (0471)3451700 E-mail: sheng.yun@hotmail.co.uk

趋化因子、细胞因子和蛋白酶，表面表达黏附分子和趋化因子受体^[1]。这个过程可被病原体、细胞因子和天然药物等多种因素诱导发生。

多种天然产物对调控 DCs 的免疫活性有效，有望成为 DCs 免疫治疗的新型修饰物。本文综述了天然产物调控 DCs 免疫功能的相关研究。

1 天然产物对 DCs 成熟和活化的调节

1.1 刺激 DCs 成熟活化

松果提取物^[2]和南蛇藤提取物 (COE)^[3]能够在体内和体外诱导 DCs 分化，尤其是 COE 能够提高 DCs 中趋化因子受体 7 (CCR7) 的表达量，促进 DCs 的成熟和抗原递呈功能。此外，黄芪多糖能提高小鼠骨髓源 DCs 表面的 CD11c 和 MHC II 类分子共表达，降低荧光素异硫氰酸酯-葡聚糖吸收，产生高水平的白细胞介素-12 (IL-12)，促进 DCs 成熟^[4]。新疆一枝蒿多糖能显著上调小鼠骨髓来源 CD11c⁺DCs 的表面分子 CD80、CD86 及 CD40 的表达，提示其能够促进小鼠骨髓来源 DCs 的成熟^[5]。槲寄生提取物能显著上调人单核来源的未成熟 DCs 表达 CD83、CD80、CD86 以及 MHC I、II 类分子，促进 DCs 成熟^[6]。

香加皮羽扇豆烷乙酸酯 (CPLA)^[7]、人参多糖^[8]、人参皂苷 Rg₃^[9]和枸杞多糖 (LBPs) 提取物^[10]也可调控 DCs 成熟。LBPs 可通过人 Toll 样受体 2 (TLR-2) 和 TLR-4 介导的核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路诱导 DCs 表型和功能成熟^[11-12]。牛膝多糖可诱导小鼠 DCs 表型和功能的成熟并促进免疫应答^[13]。猪苓多糖也可通过 TLR4 诱导小鼠骨髓 DCs 活化和成熟^[14]。

1.2 抑制 DCs 成熟活化

一些天然产物有干扰 DCs 成熟和活化的功能。体外给予丹参酮 II_A 干预小鼠骨髓 DCs，发现丹参酮 II_A 通过降低脂多糖 (LPS) 诱导的 DCs 成熟状态，抑制免疫系统或自身免疫性疾病的发生发展^[15]。从姜黄中提取的多酚姜黄素能诱导 DCs 免疫抑制，通过阻断 LPS 反应，抑制 DCs 表型成熟标志物、细胞因子、趋化因子的表达及内吞作用^[16]。经姜黄素治疗后，结肠炎小鼠结肠质量指数明显下降，病理性损伤明显缓解，脾脏 CD205⁺、CD4⁺、CD205⁺、CD8⁺ CD205⁺ DCs 亚群数量下降，显著抑制 TLR-2、TLR-4、MHC II 类分子的表达，提示姜黄素治疗小鼠结肠炎的作用机制可能与调节小鼠 DCs 亚型比例及其表面共刺激分子的表达有关^[17]。

从苏木中提取的原苏木素 A 能抑制 LPS 诱导的 DCs 成熟，使 CD80 和 CD86 表达水平降低，抑制 DCs 激活异基因 T 淋巴细胞增殖的能力，诱导调节性 T 细胞增殖^[18]。水果和蔬菜中广泛存在的黄酮类化合物非瑟酮以及通心络、菟丝子、刺五加提取物可抑制 DCs 从而发挥免疫功能^[19-22]。从延胡索中提取的乙酰紫堇醇灵碱能显著抑制 LPS 刺激的 DCs 分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6、IL-12p70，并降低 MHC II 类分子、CD40 和 CD86 的表达水平，因此乙酰紫堇醇灵碱作为免疫抑制剂，可以通过阻断 DCs 成熟和抑制其功能发挥作用^[23]。肉桂提取物可抑制 CD11c⁺DCs 的成熟^[24]。黄芩苷可降低 LPS 刺激的未成熟 DCs 中 CD86、MHC II 类分子表达水平，可能与黄芩苷抗炎机制有关^[25]。

复方血竭能部分缓解实验性结肠炎模型大鼠的症状，并有效抑制其肠系膜淋巴结中 DCs 的活化。与对照组比较，复方血竭可降低大鼠肠系膜淋巴结 CD80 和 CD86 的表达水平，进而通过抑制大鼠肠黏膜细胞 TLR-4 和 NF- κ B 的表达缓解肠道的炎症反应^[26]。在小鼠异体皮肤移植的研究中，荨麻提取物有抗同种异体移植物排斥反应的作用，能够抑制小鼠 DCs 的成熟，从而诱导免疫耐受，提示其可用于治疗自身免疫性疾病^[27]。

2 天然产物对 DCs 激活免疫应答的调节

2.1 T 细胞的激活

天然产物能刺激成熟的 DCs 上调几种趋化因子和细胞因子基因的表达，继而激活 T 细胞免疫应答^[28]。紫锥菊的正丁醇提取物对小鼠骨髓 DCs 的表型和功能成熟有显著促进作用，其机制与细胞代谢、细胞骨架以及 NF- κ B 信号通路的关键蛋白有关。流式细胞术分析表明，含丰富多糖的紫锥菊根提取物可提高 MHC II 类分子、CD86 和 CD54 的表达水平，而含丰富烷基酰胺的叶提取物则抑制这些分子的表达。此外，紫锥菊叶提取物还抑制初始 CD4⁺ T 细胞抗原特异性激活^[29-30]。车前子多糖可提高 DCs 中的 MHC II 类分子和共刺激分子表达水平，提示其可能通过提高 DCs 的抗原递呈能力，激活 T 细胞成熟发挥作用^[31]。钩藤提取物可提高小鼠骨髓 DCs 中 MHC II 类分子、CD11c、CD86 和 CD54 的表达水平，从而调节小鼠先天免疫应答，并提高 DCs 刺激 T 细胞介导免疫应答的能力^[32]。

2.2 B 细胞的激活

用发酵的诺丽果汁 (fNE) 处理 DCs，可刺激

脾细胞增殖,其中主要应答细胞群为 B 细胞, B 细胞的增殖反应依赖细胞接触而不依赖 CD40L; DCs 的黏附性增强,可以形成 DC-B 的细胞集合体进而促进 B 细胞向浆细胞分化并分泌免疫球蛋白^[33]。

2.3 诱导细胞因子分泌

体外实验表明,秋葵多糖可刺激大鼠骨髓 DCs,提高 MHC II 类分子和 CD80/86 的表达水平,降低 DCs 的内吞能力,提高 Th1 型细胞因子 IL-12 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 的表达水平^[34]。冬虫夏草通过刺激 DCs 中共刺激分子和促炎性细胞因子的表达,增强 DCs 诱导的 T 细胞增殖,降低 DCs 的内吞能力,可作为未成熟 DCs 的激活剂和成熟诱导剂^[35]。

从钩藤中分离的 2 种三萜酯处理 DCs 后可通过分泌细胞因子促进 Th1 型免疫应答的发生^[36]。从林木塔拉 *Caesalpinia spinosa* Kuntze 中提取的半乳甘露聚糖可介导 DCs 表型成熟,上调表面分子标记的表达水平,降低抗原摄取能力,增加细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12p70 和 TNF- α 的表达^[37]。

3 天然产物对 DCs 免疫抑制的调节

某些天然产物能抑制 DCs 的成熟,促使 DCs 的功能以免疫抑制和免疫耐受为主,提示天然产物作为佐剂处理 DCs 可成为预防炎症、治疗自身免疫性疾病及移植物抗宿主病 (GVHD) 的新思路。

3.1 抑制 T 细胞活化

葡萄和葡萄酒中存在的天然多酚白藜芦醇不仅能够抑制共刺激分子 CD80、CD86 以及 MHC I、II 类分子的表达,还可抑制骨髓 DCs 产生胞内 IL-12 p40/p70 和 IL-12p70,降低 DCs 刺激幼稚 T 细胞增殖的能力。这表明白藜芦醇通过下调 DC 分化和成熟发挥免疫抑制作用,提示其可用于治疗慢性免疫和炎症疾病^[38]。

小新塔花提取物能提高 DCs 表面 CD40 分子表达水平,但对 CD86 和 MHC II 类分子表达水平无影响,混合淋巴细胞反应 (MLR) 结果显示小新塔花可调节 DCs 抑制同种异体 T 细胞的增殖,并显著提高其 IL-10 表达水平,降低 IL-4 表达水平,即小新塔花可通过诱导 DCs 表达 CD40 和细胞因子来调节免疫应答,进而抑制 DCs 对 T 细胞的激活^[39]。雷公藤甲素可抑制 DCs 的成熟和 IL-12p70 的产生,降低次级淋巴组织趋化因子 (SLC) 表达水平,削弱 DCs 对 T 细胞的免疫刺激活性^[40]。通过流式细胞术和混合淋巴细胞反应 (MLR) 分析菊苣提取物处理后小鼠 DCs 的表型和功能,与对照组比较,菊苣处

理组小鼠 DCs 中 CD40、CD86 和 MHC II 分子的表达无显著差异,表明其不能促进 DCs 的表型成熟。低浓度 (0.1 $\mu\text{g/mL}$) 菊苣提取物处理的 DCs 中 IL-12 表达水平提高,而 IL-10 表达水平无显著差异;高浓度 (10 $\mu\text{g/mL}$) 菊苣提取物可抑制 T 细胞的增殖;中浓度 (1 $\mu\text{g/mL}$) 菊苣提取物可降低 IL-4 表达水平并提高 IFN- γ 表达水平,这表明菊苣提取物在较高浓度下可以抑制 DCs 的 T 细胞刺激活性,而在较低浓度下诱导 Th1 型免疫应答^[41]。

3.2 抑制细胞因子分泌

牛蒡子提取物能显著抑制 DCs 分泌 IL-6 和 TNF- α ^[42]。三白草木脂素能够抑制骨髓 DCs 表面分子 (MHC I/II 类分子、CD40、CD80、CD86) 和炎性介质 (NO、IL-12、IL-1 α 、TNF- α) 的表达^[43]。白桦树皮提取物能下调 DCs 中 IL-6、IL-10、IL-12p40、CD83、CD86、CCR7^[44] 的表达。睡菜提取物可降低 DCs 分泌的 IL-17 水平,减弱 DCs 诱导 Th17 应答的能力^[45]。木犀草素能够阻断 LPS 诱导的 NF- κ B 信号通路,并且抑制促炎基因在肠上皮细胞和 DCs 中的表达^[46]。三七提取物能抑制 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 活化 DCs,从而抑制炎性因子的产生和先天免疫应答^[47]。此外,苹果多酚提取物和原花青素可通过下调 DCs 中 HLA-DR (MHC II 类分子) 的表达而调节免疫活性,有抗原递呈抑制作用^[48]。从翅莢决明、黄芪、牛筋草、番木瓜茎叶中提取的活性成分可抑制 LPS 诱导的 DCs 炎性因子分泌,提示它们均具有抗炎作用^[49-50]。

4 天然产物联合 DCs 的应用研究

松果提取物 (termed poly-phenylpropanoid polysaccharide complex, PPC) 能诱导小鼠骨髓 DCs 成熟,PPC 联合 DCs 与人白血病 U937 细胞体外混合培养实验表明,PPC 联合 DCs 能抑制 U937 细胞生长,提示其在癌症治疗中可能有应用价值^[51]。赤小豆提取物能诱导未成熟 DCs 分化,DCs 联合赤小豆提取物与人淋巴瘤 U937 细胞共培养后,可通过诱导凋亡抑制 U937 细胞生长^[52]。油麻藤提取物可刺激 DCs 分化成熟,其联合 DCs 对 U937 细胞混合培养能诱导 U937 细胞凋亡^[53]。罗勒多糖和姜黄素联合 DCs 可抑制卵巢癌 SKOV3 细胞侵袭活性,提示罗勒多糖和姜黄素能作为佐剂用于开发卵巢癌 DCs 疫苗^[54]。

砂仁提取物还可刺激 DCs 分泌 IL-12p70,经其处理的 DCs 接种淋巴瘤模型小鼠后,能够抑制小鼠

的肿瘤细胞生长,并延长小鼠存活时间^[55]。

5 天然产物对 DCs 免疫调节的临床研究

参芪扶正注射液能够激活 DCs 并诱导其共刺激分子的表达,修复乳腺癌患者因肿瘤和化疗而受损的免疫功能^[56]。从中药方剂十全大补汤中提取的含 β -葡萄糖苷酰鞘氨醇的甘氨酸糖脂混合物能有效刺激癌症患者外周血 DCs 的细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 的表达,提高 DCs 抗原递呈能力^[57]。中药凌丹康复方处理的 DCs 联合细胞因子诱导的杀伤细胞 (DC-CIK) 治疗血液学缓解后的白血病,结果显示该策略对清除微小残留白血病细胞有显著的疗效,是血液学缓解后白血病患者较好的选择,且 iv 给药安全简便,有良好的临床应用前景^[58]。

6 结语

DCs 是重要的抗原递呈细胞,在免疫激活和免疫抑制中都扮演着极为重要的角色。随着生命科学与医学的发展,细胞免疫治疗逐渐规范化,DCs 作为免疫疗法的重要靶点,受到了愈来愈多的关注。同时天然产物多元化的免疫活性在疾病的预防、诊断和治疗中呈现的作用不可忽视,天然产物作为有效的佐剂与细胞免疫治疗相结合,将为新型细胞治疗策略的研发提供更多可能。

参考文献

- [1] Egeler R M, Van halteren A G, Hogendoorn P C, *et al.* Langerhans cell histiocytosis: Fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage [J]. *Immunol Rev*, 2010, 234(1): 213-232.
- [2] Bradley W G, Widen R H, Weiser A M, *et al.* The novel differentiation of human blood mononuclear cells into Cd1a-negative dendritic cells is stimulated in the absence of exogenous cytokines by an extract prepared from pinecones [J]. *Inter Immunopharm*, 2003, 3(2): 209-223.
- [3] 钱亚云, 张 华, 员 林, 等. 南蛇藤提取物促进树突状细胞的成熟和功能 [A] // 第十届全国抗炎免疫药理学学术会议论文集 [C]. 北京: 中国药理学会, 2010.
- [4] Shao P, Zhao L H, Chen Z, *et al.* Regulation on maturation and function of dendritic cells by *Astragalus mongholicus* polysaccharides [J]. *Inter Immunopharm*, 2006, 6(7): 1161-1166.
- [5] 杨 雨, 杨秀梅, 赵 干, 等. 新疆野生及栽培一枝蒿多糖对树突状细胞免疫功能的影响 [J]. *生物技术通报*, 2016, 32(7): 217-226.
- [6] Stein G M, Büssing A, Schietzel M. Stimulation of the maturation of dendritic cells *in vitro* by a fermented

Mistletoe extract [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(6): 4215-4219.

- [7] Zhang J, Shan B E, Zhang C, *et al.* The effect on the differentiation and maturation of dendritic cells by lupane acetate of *Cortex periplocae* [J]. *J Cell Mol Immunol*, 2006, 22(1): 26-28.
- [8] Wang Z, Meng J, Xia Y, *et al.* Maturation of murine bone marrow dendritic cells induced by acidic ginseng polysaccharides [J]. *Inter J Biol Macromol*, 2013, 53(2): 93-100.
- [9] 刘永华, 谭树颖, 高瑞兰, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对树突状细胞成熟及功能改变的影响 [J]. *中华全科医学*, 2016, 14(2): 191-193.
- [10] 朱 杰, 赵鲁杭, 陈 智. 枸杞多糖对小鼠骨髓树突状细胞成熟的影响 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2006, 35(6): 648-652.
- [11] Chen Z S, Tan B K H, Chan S H. Activation of T lymphocytes by polysaccharide-protein complex from *Lycium barbarum* L. [J]. *Inter Immunopharm*, 2008, 8(12): 1663-1671.
- [12] Zhu J, Zhang Y, Shen Y, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides induce Toll-like receptor 2- and 4-mediated phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells via activation of NF- κ B [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(4): 1216-1220.
- [13] Zou Y X, Meng J J, Chen W N, *et al.* Modulation of phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells (DCs) by purified *Achyranthes bidentata* polysaccharide (ABP) [J]. *Inter Immunopharm*, 2011, 11(8): 1103-1108.
- [14] Li X, Xu W, Chen J. Polysaccharide purified from *Polyporus umbellatus* (Per) Fr induces the activation and maturation of murine bone-derived dendritic cells via toll-like receptor 4 [J]. *Cell Immunol*, 2010, 265(1): 50-56.
- [15] 夏金华, 夏建川, 谢丽燕, 等. 丹参酮II_A 对树突状细胞表型的影响及对功能的调控 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(3): 374-377.
- [16] Shirley S A, Montpetit A J, Lockey R F, *et al.* Curcumin prevents human dendritic cell response to immune stimulants [J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 2008, 374(3): 431-436.
- [17] 徐 荣, 黄敏芳, 王 馨, 等. 姜黄素对结肠炎小鼠脾脏树突状细胞亚群及表面共刺激分子的调节作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(2): 201-204.
- [18] 孙 萍, 张寒璐, 郑 阳, 等. 原苏木素 A 调控树突状细胞成熟和功能状态的实验研究 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2017, 26(4): 359-364.

- [19] Lin M K, Yu Y L, Chen K C, *et al.* Kaempferol from semen cuscuteae attenuates the immune function of dendritic cells [J]. *Immunobiology*, 2011, 216(10): 1103-1109.
- [20] Su W, Sun A, Xu D, *et al.* Tongxinluo inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced maturation of human dendritic cells via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway [J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2010, 56(2): 177-183.
- [21] Nhiem N X, Kiem P V, Minh C V, *et al.* Anti-inflammatory activity on LPS-stimulated dendritic cells of lupanetype triterpenoids from the leaves of *Acanthopanax koreanum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(10): 1593-1598.
- [22] Liu S H, Lin C H, Shihkai H, *et al.* Fisetin inhibits lipopolysaccharide-induced macrophage activation and dendritic cell maturation [J]. *J Agri Food Chem*, 2010, 58(20): 10831-10839.
- [23] Fu R H, Wang Y C, Liu S P, *et al.* Acetylcorynoline impairs the maturation of mouse bone marrow-derived dendritic cells via suppression of Ikb kinase and mitogen-activated protein kinase activities [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58398.
- [24] Ho-keun K, Ji-sun H, Choong-gu L, *et al.* Cinnamon extract suppresses experimental colitis through modulation of antigen-presenting cells [J]. *World J Gastroentero*, 2011, 17(8): 976-986.
- [25] 黄菱, 万巧凤, 赵嘉庆, 等. 黄芩苷对 LPS 刺激诱导的未成熟树突状细胞 (DC2.4) 的作用 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(7): 1559-1561.
- [26] 李楠, 王雪明, 稽杨, 等. 复方血竭对结肠炎模型大鼠 Toll 样受体 4/核因子 κ B 及树突状细胞表型的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(5): 752-758.
- [27] Xiang M, Hou W R, Xie S N, *et al.* Immunosuppressive effects of an ethyl acetate extract from *Urtica dentata* Hand on skin allograft rejection [J]. *J Ethnopharm*, 2009, 126(1): 57-63.
- [28] Shainheit M G, Smith P M, Bazzone L E, *et al.* Dendritic cell IL-23 and IL-1 production in response to schistosome eggs induces Th17 cells in a mouse strain prone to severe immunopathology [J]. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8559-8567.
- [29] Yin S Y, Wang W H, Wang B X, *et al.* Stimulatory effect of *Echinacea purpurea* extract on the trafficking activity of mouse dendritic cells: Revealed by genomic and proteomic analyses [J]. *BMC Genom*, 2010, doi: 10.1186/1471-2164-11-612.
- [30] Benson J M, Pokorny A J, Rhule A, *et al.* *Echinacea purpurea* extracts modulate murine dendritic cell fate and function [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(5): 1170-1177.
- [31] Huang D F, Tang Y F, Nie S P, *et al.* Effect of phenylethanoid glycosides and polysaccharides from the seed of *Plantago asiatica* L. on the maturation of murine bone marrow-derived dendritic cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 620(1): 105-111.
- [32] Miller A K, Benson J M, Muanza D N, *et al.* Anti-inflammatory effects of natural product formulations on murine dendritic cells [J]. *J Diet Suppl*, 2011, 8(1): 19-33.
- [33] Zhang X, Li J, Wong D K, *et al.* Fermented noni exudate-treated dendritic cells directly stimulate b lymphocyte proliferation and differentiation [J]. *Oncol Rep*, 2009, 21(5): 1147-1152.
- [34] Sheu S C, Lai M H. Composition analysis and immunomodulatory effect of Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) extract [J]. *Food Chem*, 2012, 134(4): 1906-1911.
- [35] Li C Y, Chishiun C, Minlung T, *et al.* Two-sided effect of *Cordyceps sinensis* on dendritic cells in different physiological stages [J]. *J Leukocyte Biol*, 2009, 85(6): 987-995.
- [36] Umeyama A, Yahisa Y M, Okayama E, *et al.* Triterpene esters from *Uncaria rhynchophylla* drive potent IL-12-dependent Th1 polarization [J]. *Natl Med*, 2010, 64(4): 506-509.
- [37] Santander S P, Aoki M, Hernandez J F, *et al.* Galactomannan from *Caesalpinia spinosa* induces phenotypic and functional maturation of human dendritic cells [J]. *Inter Immunopharm*, 2011, 11(6): 652-660.
- [38] Kim G Y, Cho H, Ahn S C, *et al.* Resveratrol inhibits phenotypic and functional maturation of murine bone marrow-derived dendritic cells [J]. *Inter Immunopharm*, 2004, 4(2): 245-253.
- [39] Azadmehr A, Latifi R, Mosalla S, *et al.* Immunomodulatory effects of *Ziziphora tenuior* L. extract on the dendritic cells [J]. *Daru J Pharm Sci*, 2014, 22(1): 1-6.
- [40] Chen X, Murakami T, Oppenheim J J, *et al.* Triptolide, a constituent of immunosuppressive chinese herbal medicine, is a potent suppressor of dendritic-cell maturation and trafficking [J]. *Blood*, 2005, 106(7): 2409-2416.
- [41] Karimi M H, Ebrahimnezhad S, Namayandeh M, *et al.* The effects of *Cichorium intybus* extract on the maturation and activity of dendritic cells [J]. *Daru J Pharm Sci*, 2014, 22(1): 1-7.
- [42] Knott A, Reuschlein K, Mielke H, *et al.* Natural *Arctium lappa* fruit extract improves the clinical signs of aging

- skin [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2008, 7(4): 281-289.
- [43] Ryu H S, Lee H K, Kim J S, *et al.* Saucerneol D inhibits dendritic cell activation by inducing heme oxygenase-1, but not by directly inhibiting toll-like receptor 4 signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 92-101.
- [44] Freysdottir J, Sigurpalsson M B, Omarsdottir S, *et al.* Ethanol extract from birch bark (*Betula pubescens*) suppresses human dendritic cell mediated th1 responses and directs it towards a Th17 regulatory response *in vitro* [J]. *Immunol Lett*, 2011, 136(1): 90-96.
- [45] Jonsdottir G, Omarsdottir S, Vikingsson A, *et al.* Aqueous extracts from *Menyanthes trifoliata* and *Achillea millefolium* affect maturation of human dendritic cells and their activation of allogeneic Cd4⁺ T cells *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1): 88-93.
- [46] Kim J S, Jobin C. The flavonoid luteolin prevents lipopolysaccharide-induced NF-kappaB signalling and gene expression by blocking ikappaB kinase activity in intestinal epithelial cells and bone-marrow derived dendritic cells [J]. *Immunology*, 2005, 115(3): 375-387.
- [47] Rhule A, Rase B, Smith J R, *et al.* Toll-like receptor ligand-induced activation of murine Dc2. 4 cells is attenuated by *Panax notoginseng* [J]. *J Ethnopharm*, 2008, 116(1): 179-186.
- [48] Katayama S, Kukita T, Ishikawa E, *et al.* Apple polyphenols suppress antigen presentation of ovalbumin by THP-1-derived dendritic cells [J]. *Food Chem*, 2013, 138(2): 757-761.
- [49] Sagnia B, Fedeli D, Casetti R, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of extracts from *Cassia alata*, *Eleusine indica*, *Eremomastax speciosa*, *Carica papaya* and *Polyscias fulva* medicinal plants collected in cameroon [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e103999.
- [50] Li W, Sun Y N, Yan X T, *et al.* Flavonoids from *Astragalus membranaceus* and their inhibitory effects on LPS-stimulated pro-inflammatory cytokine production in bone marrow-derived dendritic cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(2): 186-192.
- [51] An W W, Kanazawa Y, Ozawa M, *et al.* Dendritic cell differentiation and tumor cell apoptosis induced by components of a poly-phenylpropanoid polysaccharide complex [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(2): 613-622.
- [52] Nakaya K, Nabata Y, Ichiyanagi T, *et al.* Stimulation of dendritic cell maturation and induction of apoptosis in leukemia cells by a heat-stable extract from *Azuki Bean* (*Vigna angularis*), a promising immunopotentiating food and dietary supplement for cancer prevention [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(2): 607-611.
- [53] Kurokawa K, Ishii R, Ishii T, *et al.* A heat-stable extract from *Mucuna* stimulates the differentiation of bone marrow cells into dendritic cells and induces apoptosis in cancer cells [J]. *Nutr Cancer*, 2011, 63(1): 100-108.
- [54] Lv J, Shao Q, Wang H, *et al.* Effects and mechanisms of curcumin and basil polysaccharide on the invasion of Skov3 cells and dendritic cells [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(5): 1580-1586.
- [55] Fukui H, Mitsui S, Harima N, *et al.* Novel functions of herbal medicines in dendritic cells: Role of *Amomi Semen* in tumor immunity [J]. *Microbiol Immunol*, 2007, 51(11): 1121-1133.
- [56] 李洪胜, 杨波, 苏旭春, 等. 参芪扶正注射液对乳腺癌患者免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(6): 537-539.
- [57] Takaoka A, Iacovidou M, Hasson T H, *et al.* Biomarker-guided screening of Juzen-taiho-to, an oriental herbal formulation for immunostimulation [J]. *Planta Med*, 2014, 80(4): 283-289.
- [58] 刘清池, 吴维海, 李刚荣, 等. 凌丹康复方配合 DC-CIK 治疗白血病临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 347-350.