

• 综 述 •

补益药红芪免疫调节作用机制研究进展

燕羽婷, 李昕蓉, 李 岩, 符凯润, 谢鑫明, 魏小成, 何军刚, 李成义*

甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 红芪作为甘肃道地药材, 历史悠久、应用广泛、补治皆宜, 具有补气升阳、固表止汗等功效。现代研究表明红芪的免疫调节药效显著, 具备多组分、多机制、多通路协同作用的特色, 可有效改善免疫器官形态功能, 刺激免疫细胞增殖活化, 调节免疫因子分泌释放, 治疗多种免疫紊乱性疾病等。通过梳理整合红芪免疫调节作用的相关文献研究, 归纳论述其调节免疫功能所涉及的作用机制, 为拓宽延伸红芪的研究应用提供科学思路和理论依据。

关键词: 红芪; 免疫调节; 免疫细胞; 补益类中药; 药食同源

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)16-5656-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.16.027

Research progress on immunomodulatory mechanism of *Hedysari Radix*

YAN Yuting, LI Xinrong, LI Yan, FU Kairun, XIE Xinming, WEI Xiaocheng, HE Jungang, LI Chengyi

Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: As a genuine medicinal material in Gansu province, Hongqi (*Hedysari Radix*) has a long history and is widely used, it is suitable for both supplementation and treatment, with effects of invigorating *qi* and ascending *yang*, consolidating exterior and stopping sweating. Modern research has proven that the immunomodulatory effects of *Hedysari Radix* are remarkable, exhibiting multi-component, multi-mechanism, and multi-pathway synergistic effects. It can effectively improve the morphology and function of immune organs, stimulate the proliferation and activation of immune cells, regulate the secretion and release of immune factors, and treat a variety of immune disorders. This paper summarizes and discusses the mechanism of action involved in the regulation of immune function by combining and integrating relevant literature research on the immunomodulatory effect of *Hedysari Radix*, aiming to provide scientific ideas and a theoretical basis for broadening the research applications of *Hedysari Radix*.

Key words: *Hedysari Radix*; immunomodulatory; immune cells; tonic traditional Chinese medicine; homology of medicine and food

在中医理论中, “免疫”最早见于明代《免疫类方》中“免疫疫病”, 其意为免除疫病的危害, 当时认为“疫”是传染性疾病; 在西医学中, 免疫是机体识别和清除外来入侵抗原及体内突变或衰老细胞, 并维持机体内环境稳定的功能^[1]。虽然在中医理论中, 免疫一词出现较晚, 具体内容也与西医有所差异, 但在免疫调节方面有着悠久的历史和丰富的经验。《黄帝内经》中描述“正气存内, 邪不可干”“邪之所凑, 其气必虚”。正气是指机体抵

抗疾病的能力, 即免疫功能, 正气的强弱体现了机体的免疫功能及抵御疾病的能力。扶助人体正气, 有助于增强机体抵御疾病能力, 从而提高机体免疫功能。

随着现代生活节奏的加快、压力倍增, 人们普遍出现免疫力低下现象, 亚健康状态逐渐被人们所重视, 在全球范围内 75%左右的人群处于亚健康状态^[2-3]。亚健康临床多表现为焦虑、失眠、疲劳、精神萎靡等, 机体长期处于亚健康状态会发展为多种

收稿日期: 2024-02-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160730); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (82104345); 甘肃省教育厅双一流重大科研项目 (GSSYLXM-05); 甘肃省科技计划项目 (21YF5FA133)

作者简介: 燕羽婷, 硕士研究生, 研究方向为中药鉴定与品质评价。E-mail: 1225329539@qq.com

*通信作者: 李成义, 教授, 博士生导师, 从事中药品种与质量研究。E-mail: gslichengyi@163.com

疾病,导致生活质量下降^[4-6]。处于亚健康状态的患者,其免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、IgG 的浓度均明显低于正常水平,自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞数目、活性下降,机体的免疫系统严重受损^[7-8]。亚健康人群多为偏颇体质,分为气郁质、气虚质、阳虚质、血瘀质等^[9-10]。其中,气虚质、气郁质在亚健康人群中所占比例分别为 21.2%、13.5%,是亚健康发生的危险因素^[11]。中医理论认为气对机体的生命活动和生长发育具有重要作用,是各类疾病证素的基础,是健康状态向疾病状态转变的重要环节,当正气虚损,邪气易趁机而入,损伤肌体免疫功能从而引起多种疾病^[12-13]。因此,通过补气改善机体亚健康状态,增强机体免疫功能非常重要^[14]。中医理论中“扶正培本”是以扶助正气、培补本元的补益之法,是调节机体免疫功能的重要作用机制之一^[15-17]。

中药可以多层次、多途径、多靶点地调控机体免疫功能,因此,从中药中寻找有效、安全、稳定的免疫调节物质用于免疫系统相关疾病的治疗,亦是当前研究的热点^[18]。补益类中药在治疗各种虚证、增强脏腑机能、提高机体细胞免疫和体液免疫,改善免疫功能具有重要作用^[19]。近年来,红芪作为补益类代表中药之一,因其具有广泛的免疫活性物质、能有效调控机体免疫功能现已成为现代研究热点。红芪应用历史悠久,药用价值高,来源于豆科植物多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand. -Mazz. 的干燥根,是甘肃道地药材。红芪以其具有复杂的化学成分、多重的药理作用及有效的治疗效果而备受关注。红芪含有多糖类、黄酮类、皂苷类等活性成分,具有免疫调节、抗氧化、抗炎、抗肿瘤、防治糖尿病并发症等药理活性^[20]。是中医临床常用的补气药之一,有“补气圣药”的美誉。补气药在临床运用广泛,如党参侧重于补益脾肺之气,在补气的同时对造血功能也有显著的促进作用^[21];此外,当归以其甘润补血、辛散温通活血,被誉为“血中之气药”,适用于血虚证^[22];黄芪具有补脾益气之功,补气以升阳举陷,可以改善气虚和阴虚,临床主要用于气虚乏力、中气下陷、气虚水肿等^[23];红芪与黄芪的药理作用相似,在临床运用上常常互相替换,均具有益气固表、扶正固本等功效,红芪在改善气虚血瘀等方面效果显著。近年来,通过研究将红芪替代补中益气经典方中的黄芪,发现含红芪的相应复方在提高免疫、抗免疫老化等方面优于

含黄芪的相应复方,因此,在气虚、血瘀等防治及提高免疫指标方面,通常优先选用红芪^[24-25]。

本文通过对国内、外红芪调节免疫作用相关研究进行梳理,并阐述其所涉及的作用机制,为补益类中药免疫学相关研究提供理论依据和科研思路。

1 对免疫器官的作用

1.1 脾脏

脾脏是机体最大的免疫器官,是机体启动免疫反应对抗全身病原体的重要部位,在维持机体免疫稳态中具有关键作用^[26]。脾脏的组织细胞凋亡率、数量、超微结构及指数反映机体免疫功能的强弱。牛江涛等^[27]通过建立免疫功能紊乱并受损的脾气虚大鼠模型,再分别 ig 红芪、炙红芪 10.8 g/kg 进行治疗,结果表明红芪与炙红芪均可增加大鼠脾脏指数,恢复大鼠免疫功能,相较于红芪,炙红芪的免疫调节作用更强。杨秀娟等^[28]给小鼠 ip 环磷酰胺后,发现小鼠的脾脏明显萎缩、脾脏指数显著降低,随后 ig 红芪、黄芪、红芪-当归、黄芪-当归进行干预后,发现小鼠脾脏指数均有不同程度升高,提示红芪及其药对可以改善免疫器官,从而提高机体免疫功能。

1.2 胸腺

胸腺是机体 T 淋巴细胞分化、发育和成熟的场所,对于维持机体免疫平衡具有重要作用^[29-30]。胸腺指数是反应机体免疫功能的重要指标。邵晶等^[31]通过研究红芪水提物、醇提物对免疫抑制小鼠模型的影响,发现红芪水提物、醇提物均能提高小鼠胸腺指数,并且水提物的作用强于醇提物,水提物和醇提物成分中多糖质量分数分别为 22.64%、42.15%,皂苷质量分数分别为 7.68%、1.86%,推测多糖是拮抗免疫抑制作用的主要活性成分。韦艳霞^[32]研究表明 ig 红芪多糖-3 (*Hedysari polysaccharide-3*, HPS-3) 100 mg/kg 于小鼠 14 d 后,小鼠的胸腺淋巴细胞增殖反应增强、胸腺指数增加,通过胸腺细胞透射电镜观察,发现胸腺细胞数量目增加,表现出明显的分裂、增殖现象,说明 HPS-3 可以有效促进小鼠胸腺细胞增殖从而提高小鼠免疫功能。

1.3 骨髓

骨髓是免疫细胞生长、发育和成熟的场所,在免疫系统稳态维持和功能发挥方面具有关键作用^[33]。近年来,恶性肿瘤发病率逐年升高,临床上常用的化疗药物及放疗等抗肿瘤疗法,会对正常的骨髓细胞活性造成不同程度的损伤,降低骨髓中的血细胞和免疫细胞前体的活性,引发骨髓抑制现象,进一

步影响免疫功能,降低生活质量^[34]。而补益类中药可以通过促进造血干细胞增殖、延缓造血干细胞衰老等途径,有效缓解化学药治疗所致的骨髓抑制现象。杨秀娟等^[28]使用红芪-当归 5:1、黄芪-当归 5:1 干预血虚证小鼠,发现小鼠骨髓有核细胞、网织红细胞数目提高,外周血象中白细胞、红细胞及淋巴细胞的数量增加,具有拮抗骨髓抑制的现象,提示小鼠的免疫系统功能恢复。骨髓间充质干细胞(rat bone marrow mesenchymal stem cells, rBMSCs)是目前临床应用最广泛的干细胞,在多种创伤性、炎症性、自身免疫性疾病的治疗中具有突出效果,具有发挥免疫调节功能平衡机体免疫反应的作用^[35]。赵良功等^[36]研究发现 HPS-1 50 $\mu\text{g/mL}$ 可以显著促进 rBMSCs 细胞的增殖和分化,增加钙化结节的数量和面积,从而提高机体免疫功能,表明红芪可进一步用于临床治疗骨质疏松等疾病。

1.4 肠道

肠道作为机体消化、吸收营养物质的场所,同时也是重要的免疫器官,处于机体免疫防御的最前线^[37-38]。肠道黏膜上皮细胞是肠道免疫系统的重要屏障^[39]。此外,肠道中含有大量肠道菌群能够激活巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)等免疫细胞,促进免疫因子的释放,从而在肠道中发挥免疫作用^[40-41]。肠道菌群的失调会破坏肠道的免疫平衡。李国峰等^[42]利用炙红芪 12.6 g/kg 干预脾气虚证大鼠后,发现其结肠内容物中乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸、己酸及总短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的含量均显著升高,提示炙红芪可以通过调节肠道菌群,改善 SCFAs 代谢使其达到免疫平衡,从而增强机体免疫功能。SCFAs 是肠道的重要代谢产物之一,可以增强肠黏膜屏障功能,在维持肠道稳态和调节免疫功能上发挥重要作用^[43-44]。Kajita 等^[45]利用红芪-白术配伍的水提物干预免疫抑制小鼠,小鼠粪便、血清中 IgG 浓度提高,提示红芪-白术可以增强小鼠肠道的黏膜免疫系统。

2 对免疫细胞的作用

免疫细胞是参与免疫应答或与免疫应答相关的细胞群,主要包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、DCs、巨噬细胞等^[46]。红芪通过调节免疫细胞,提高免疫系统,从而达到治疗免疫相关疾病的目的。

2.1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞占外周血淋巴细胞总数的 65%~

75%,在机体免疫方面具有核心作用^[47]。根据 T 淋巴细胞不同的标记特征和功能可分为 CD4^+ 、 CD8^+ 亚群,当 T 淋巴细胞亚群的数量及比例失调,机体免疫功能发生紊乱,从而引起一系列病理变化^[48]。根据功能特性,T 淋巴细胞可分为调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)、辅助性 T 细胞(T helper cells, Th)、细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)等。

CD28 是 T 细胞表面的协同刺激分子,在调节机体内 T 细胞的免疫耐受和免疫介导的组织损伤中发挥着重要作用^[49]。杨思霞等^[50]发现含红芪的益气养血汤、补中益气汤可以通过提高快速老化小鼠 8 (senescence accelerated mouse prone 8 mice, SAMP8) T 淋巴细胞活化过程中 CD28^+ 分子表达及信号转导的重要激酶磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)蛋白表达,调节小鼠免疫功能,增强免疫细胞的活性。Zhang 等^[51]研究发现含红芪的补中益气汤可促进 SAMP8 小鼠 T 淋巴细胞的增殖,提高小鼠 CD28 mRNA 的表达。

2.1.1 CD4^+ T 淋巴细胞 CD4^+ T 淋巴细胞可以分泌活性因子促进 B 淋巴细胞、 CD8^+ T 淋巴细胞成熟,从而发挥机体免疫效应^[52]。在抗原入侵后, CD4^+ T 淋巴细胞被激活并分化为 Th1、Th2 及 Tregs。其中 Th1 参与细胞免疫和超敏反应, Th2 主要参与体液免疫,二者在体内维持一定的比例,处于动态平衡状态,共同参与机体免疫应答过程; Tregs 是一种具有负向免疫调节作用的 T 细胞亚群,在调节机体免疫反应、建立免疫平衡中发挥重要作用^[53]。张李峰等^[54]研究发现红芪玉屏风散可以提高免疫抑制小鼠 CD4^+ T 淋巴细胞总数,促进 Th 细胞向 Th1 分化,提示红芪对免疫低下小鼠恢复机体正常动态免疫平衡具有重要作用。万生芳^[55]建立脾虚证大鼠模型,发现大鼠的 CD4^+ T 细胞数量下降,免疫功能受到抑制,利用 HPS 进行干预后,小鼠 CD4^+ T 细胞数量显著上升,表明 HPS 可在一定程度上促进 CD4^+ T 细胞增殖,改善大鼠免疫状态。

2.1.2 CD8^+ T 淋巴细胞 CD8^+ T 淋巴细胞来源于骨髓,在胸腺内发育成熟^[56]。 CD8^+ T 淋巴细胞又称为 CTLs,是控制肿瘤生长的关键免疫细胞,具有细胞毒性作用,通过释放细胞毒素如颗粒酶和穿孔素来杀死受感染或受损的细胞^[57]。刘凯等^[58]研究发现用当归红芪超滤膜提取物 6.72 g/kg 治疗 $^{12}\text{C}^{6+}$ 重离子束辐射引起的免疫功能损伤 H_{22} 荷瘤小鼠后,小

鼠 CD8⁺ T 淋巴细胞数量增加、CD4⁺/CD8⁺ 的值升高,提示当归红芪超滤膜提取物可以调控机体免疫功能,纠正免疫系统紊乱。孙晓芬^[59]用含红芪的玉屏风散含药血清干预 SAMP8 小鼠后,发现 SAMP8 小鼠 CD8⁺ T 淋巴细胞的数目显著提高,表明红芪玉屏风散对免疫功能具有调节作用。

2.1.3 CD3⁺ T 淋巴细胞 CD3⁺ T 淋巴细胞是所有 T 细胞的表面标志,是免疫调节与机体细胞产生自身免疫的基础,可代表 T 淋巴细胞的数量^[60]。寇宁^[61]利用 HPS 200、100、50 mg/kg 干预衰老小鼠,发现小鼠 CD3⁺ T 淋巴细胞的数目均提高,其中 200、100 mg/kg 效果最为显著、提示 HPS 可以改善衰老小鼠的免疫功能。CD3⁺ T 细胞水平的下降表示 T 淋巴细胞减少,细胞免疫功能下降。张武德等^[62]研究发现含有红芪的补中益气 and 益气养血方剂,均能提高免疫抑制小鼠 CD3⁺ T 淋巴细胞数量,提示含红芪的方剂可以调节机体免疫功能。

2.2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞在机体的适应性免疫中主要通过产生抗体、细胞因子及提呈抗原发挥免疫调节作用,B 淋巴细胞的含量高低可反映机体免疫能力^[63]。陈远兴等^[64]通过红芪口服液治疗免疫抑制小鼠后,小鼠 B 淋巴细胞的增殖率显著增加,提示红芪可以增强免疫细胞的活性,提高机体的免疫能力。张李峰等^[65]研究表明用红芪替换玉屏风口服液中的黄芪干预免疫抑制小鼠,可以显著促进小鼠 B 淋巴细胞增殖。桂曼曼^[66]研究发现含红芪的益气养血汤、补中益气汤可以促进小鼠 CD19⁺ B 淋巴细胞水平增加,提示红芪可以调节细胞免疫。CD19⁺ 分子是 B 淋巴细胞的重要标记,促进 B 细胞的增殖、分化,在细胞免疫应答中发挥重要作用。

2.3 巨噬细胞

巨噬细胞广泛分布于全身的淋巴和非淋巴组织,是机体抵御病原微生物入侵的首要防线,可以有效吞噬病原微生物并将抗原信息呈递给 T 细胞,从而激活免疫反应,是参与机体固有免疫和适应性免疫的重要细胞。其功能状态也直接影响机体免疫应答的程度^[67-68]。Yang 等^[69]采用复合酶结合超声波技术提取和分离 HPS,得到的 HPS-MC (质量分数为 80%) 可以显著刺激免疫抑制小鼠的巨噬细胞增殖,结果显示 HPS 表现出较强的免疫调节作用。胡萍等^[70]研究发现红芪中总黄酮、多糖、总皂苷具有增强免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬能力的作

用,可以减轻机体免疫抑制状态。卫东锋^[71]建立免疫抑制小鼠模型并给予 HPS 200 mg/kg 进行干预,发现 HPS 可以增强小鼠巨噬细胞的吞噬作用,从而增强小鼠机体免疫功能。

2.4 NK 细胞

NK 细胞是人体固有免疫系统最重要的细胞,占外周血淋巴细胞的 10%~15%,主要来源于骨髓中的造血干细胞,广泛分布于外周血、肺、肝、脾、骨髓等部位,介导机体的非特异性免疫,具有对宿主的防御、免疫调节等功能^[72-73]。胡燕等^[74]研究发现红芪水提物、黄芪水提物均可以增加小鼠 NK 细胞杀伤活性,对免疫系统均有不同程度调整作用,但红芪水提物作用更显著,提示相较于黄芪,红芪可以显著调节免疫细胞活性,具有更强的免疫调节作用,因此,在临床上可以首选红芪作为治疗免疫相关疾病的药物。王希玉等^[75]利用 HPS-1~3 干预 S₁₈₀ 荷瘤小鼠,发现小鼠 NK 细胞的活性均显著增加,其中 HPS-3 的作用最强,HPS-1 最弱,表明 HPS-3 可以显著改善机体的免疫功能,发挥机体自身的抗肿瘤免疫效应。姚宝泰等^[76]研究表明红芪总多糖 200 mg/kg 可以显著提高环磷酰胺所致的免疫抑制小鼠 NK 细胞水平,减轻免疫抑制状态。

2.5 白细胞

白细胞是机体防御系统的重要组成部分,起源于骨髓造血干细胞,在骨髓及胸腺中发育分化后,通过吞噬作用和产生抗体等方式消灭入侵病原微生物,且具有特异性免疫功能,计算白细胞数量及比例是评估免疫功能的有效方法^[77]。刘凯^[78]研究发现经 ¹²C⁶⁺ 重离子束辐射后的 H₂₂ 肝癌荷瘤小鼠,其白细胞数量明显下降,免疫功能受到抑制,利用当归红芪超滤膜提取物治疗可以缓解白细胞数量下降,提示当归红芪超滤膜提取物具有调节 H₂₂ 荷瘤小鼠免疫作用的功效。杨秀娟等^[28]利用红芪-当归配伍治疗环磷酰胺诱导的血虚小鼠,发现其可显著升高小鼠外周血象中白细胞的数量,对免疫细胞有一定程度的改善作用。马骏等^[79]研究发现复方红芪颗粒剂可以明显提高环磷酰胺引起免疫功能受损小鼠的外周白细胞数,调节小鼠免疫功能。

中性粒细胞是人体外周血循环中占比最大的白细胞,占血液白细胞总数的 50%~70%,是参与机体固有免疫应答的重要细胞^[80]。中性粒细胞具有渗出性、趋化性和吞噬作用,是机体抵御细胞和真菌感染的第 1 道防线^[81]。髓过氧化物酶

(myeloperoxidase, MPO) 是中性粒细胞的特异性标志物, 其水平与中性粒细胞的数量呈正相关, 是中性粒细胞活化的指标。施根根^[82]研究证明红芪乙醇提取物具有显著治疗炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的效果, 减少 IBD 大鼠中性粒细胞数量, 抑制 MPO 的增加, 从而起到免疫调节作用。向红^[83]通过给予急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 小鼠红芪煎剂 5.2、2.6、1.3 g/kg, 发现 5.2、2.6 g/kg 组小鼠的中性粒细胞渗出显著减轻, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 蛋白表达水平降低, 说明红芪可以抑制 TNF- α 等因子的释放, 阻止中性粒细胞的募集和浸润, 减轻炎症反应, 延缓 ALI 病情的发展。

2.6 DCs

DCs 是抗原提呈细胞, 参与机体固有免疫和适应性免疫, 具有抗原呈递和活化 T 细胞的功能^[84-85]。Tsai 等^[86]研究发现与相同剂量的黄芪水提物相比, 红芪水提取物对 DCs 表现出更显著的活化作用, 可以促进 DCs 产生 TNF- α , 从而调节机体免疫, 结果表明红芪的免疫调节作用优于黄芪。

3 对免疫细胞因子的作用

3.1 白细胞介素 (interleukins, ILs)

在白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子称为 ILs。ILs 是一类具有免疫调节功能的细胞因子, 通过参与固有免疫应答、促进特异性免疫细胞的增殖分化等途径调节免疫反应^[87]。IL-1 主要由活化的单核-巨噬细胞产生, 具有刺激 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖分化, 增强 NK 细胞杀伤活性等作用。IL-2 促进 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞增殖分化, 增强 NK 细胞活性, IL-2 对于胸腺中 Tregs 的发育及外周组织中 Tregs 的调节、增殖和维持至关重要, 具有维持 Tregs 功能所需的转录程序^[88]。IL-4 主要由 CD4⁺ T 细胞产生, 可以调节 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的增殖分化, 促进 Th2 细胞的免疫应答, 维持 Th1 细胞和 Th2 细胞的平衡。田河等^[89]研究表明 HPS 50 mg/kg 可以提高膀胱癌大鼠血清中 IL-2 含量, 抑制膀胱癌大鼠肿瘤的生长, 推测红芪可以通过释放肿瘤杀伤的生物因子, 激活机体的免疫系统, 从而增强抗肿瘤能力。陈雪娟等^[90]构建免疫功能受损的围绝经期大鼠, 利用玫瑰红芪当归水煎剂干预大鼠, 结果显示大鼠血清 IL-2 含量提高, 具有调节免疫功能的作用。Zhang 等^[91]通过构建脾气虚大鼠模型发现其 IL-6 的表达显著上升, γ 干扰素的表达显著下

降, 说明此时大鼠免疫功能紊乱, 再用炙红芪和炙黄芪分别进行干预后, 大鼠血清 IL-6 和 γ 干扰素的表达恢复到正常水平, 说明炙红芪可以调控免疫因子表达, 进而恢复脾气虚大鼠免疫功能, 且炙红芪对免疫功能的调节作用强于炙黄芪。王昱^[92]研究发现, 红芪水煎液可以提高衰老小鼠血清 IL-1、IL-2、IL-4 含量, 提示红芪在提高衰老小鼠免疫系统方面具有调节作用。

3.2 γ 干扰素

γ 干扰素主要由活化的 T 细胞及 NK 细胞生成, 是细胞免疫应答的关键因子, 可以刺激 T 淋巴细胞的增殖, 增强 DCs 与 T 淋巴细胞间的相互作用, 使 Th 数量显著增加, 在免疫调节方面发挥重要作用^[93]。张文君等^[94]发现红芪玉屏风散可以通过提高 SAMP8 小鼠 T 淋巴细胞的 γ 干扰素的分泌水平, 对细胞免疫起到正向调节作用, 从而增强机体免疫活性。Xu 等^[95]研究发现 HPS-3 可以显著促进脾 T 淋巴细胞产生 γ 干扰素, 从而促进淋巴细胞的活性, 提示 HPS-3 具有免疫调节作用。张高林^[96]用含红芪的补中益气汤干预 SAMP8 小鼠, 发现红芪补中益气汤可以通过增强 SAMP8 小鼠 γ 干扰素的分泌水平, 从而调节免疫功能, 发挥抗免疫老化作用。

3.3 TNF- α

TNF- α 主要由活化的巨噬细胞、T 淋巴细胞和 NK 细胞产生, 在免疫反应中起着重要作用, 其含量异常升高会破坏机体免疫平衡, 导致多种病理性损伤^[97]。TNF- α 表达增高可刺激 IL-2 等相关免疫细胞因子释放功能^[98]。

Du 等^[99]通过构建胶质瘤裸鼠模型, 经 HPS 150、400 μ g/mL 干预后, 发现胶质瘤裸鼠血清中 TNF- α 的表达显著提高, 且低剂量效果最显著, 提示 HPS 可以显著调节机体的免疫功能, 通过影响 TNF- α 从而抑制肿瘤的发展。Li 等^[100]研究表明炙红芪、炙黄芪 12.6 g/kg 均可以降低脾气虚大鼠血清中 TNF- α 的表达, 但炙红芪效果更为明显, 结果表明炙红芪在调节机体免疫功能方面更有效。柳春玲等^[101]给小鼠 ip D-半乳糖构建免疫衰老小鼠, 发现小鼠血清中 TNF- α 的表达异常升高, 而 ig HPS 干预后, 小鼠 TNF- α 水平下降, 表明 HPS 可以拮抗机体免疫衰老过程, 推测在一定剂量下, HPS 可以纠正机体免疫失调, 提高免疫功能。

3.4 血清溶血素

血清溶血素是 B 淋巴细胞在受到抗原刺激后分

化为浆细胞,由浆细胞产生的免疫球蛋白,其含量反映了机体的特异性免疫反应水平^[102]。血清溶血素含量通常用半数溶血值(half value of hemolysin, HC₅₀)表示,其水平反映抗体生成的含量,是衡量机体体液免疫功能的重要指标。Liu 等^[103]研究发现经 HPS 提取物干预小鼠后,小鼠的 HC₅₀ 增加,提示 HPS 提取物中可能含有影响特异性免疫活性的物质,可以调节机体体液免疫。Wei 等^[104]用含红芪的补中益气养血汤、玉屏风口服液干预环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠,发现可以显著提高 HC₅₀,拮抗环磷酰胺对小鼠的免疫抑制作用。邵晶等^[105]研究发现 HPS 可增加免疫低下小鼠模型的血清溶血素吸光度值,说明 HPS 具有提高小鼠特异性体液免疫的作用。

3.5 抗体

免疫球蛋白是人体免疫系统的重要组成部分,主要由 B 淋巴细胞生成,是反映机体免疫功能的重要标志^[106]。IgA 是最常见抗体之一,是黏膜防御屏障的重要组成部分,在固有和适应性免疫应答中发挥重要的作用^[107]。IgG 在体内免疫球蛋白中含量最高,其占总免疫球蛋白 70% 左右,具有降低人体感染发生率、中和毒素及免疫调理等作用;IgM 是体液免疫反应中表达最早的免疫球蛋白之一,对疾病早期防治具有重要意义。颜春鲁等^[108]研究发现用 HPS 干预免疫抑制大鼠后,大鼠血清中 IgA、IgG 及 IgM 指数升高,表明 HPS 可提高大鼠的免疫功能。郭建来等^[109]通过将红芪-党参按照 1:1 比例混合进行发酵后干预断奶仔猪,发现红芪与党参发酵物能提高断奶仔猪血清 IgA、IgG 的水平,提示红芪与党参对机体免疫功能有促进和调整作用。

3.6 补体

补体是重要的非特异性免疫因子,能够指导人体免疫维持免疫效果,补体水平降低会引发自身免疫系统功能失常。补体 C3 (complement 3, C3) 是补体系统的重要组成部分,在补体经典途径激活、旁路激活途径中具有重要作用^[110]。此外, C3 是维持人体补体活性的重要枢纽,反映机体的免疫功能,对人体免疫能力调节有重要价值^[111]。张玉豫^[112]研究表明使用化疗药物对 H₂₂ 肝癌模型小鼠免疫功能造成损害, C3 含量明显下降,利用当归红芪超滤物联合顺铂可以显著减缓化疗药物带来的不良反应,对 C3 的下降起到拮抗作用,减轻化疗药物对机体免疫器官的损害,改善机体免疫功能。刘凯等^[58]利

用当归红芪超滤膜提取物干预 H₂₂ 肝癌荷瘤小鼠,小鼠血清补体 C3 水平显著提升,上调 γ 干扰素、 γ 干扰素/IL-4 含量,提示当归红芪超滤膜提取物可以调节机体的免疫功能损伤。

红芪对免疫器官、免疫细胞及免疫因子的免疫调节作用机制见图 1。

4 信号通路

4.1 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK)

MAPK 调控细胞的多种生理过程,包括生长、免疫、炎症和应激反应等,参与机体先天性免疫的启动、适应性免疫的激活等过程^[113]。p38 MAPK 是一种丝氨酸苏氨酸蛋白激酶的信号转导酶,能够调控促炎因子的释放,在维持机体稳态及调节免疫反应中具有重要作用^[114-115]。徐静汶^[116]研究发现红芪补中益气汤可以显著上调 SAMP8 小鼠血清中 IL-2 和 γ 干扰素含量,促进脾脏 T 淋巴细胞 p38 MAPK 蛋白的表达,从而增强免疫应答反应。孙美花等^[117]研究发现含红芪的玉屏风散、含黄芪的玉屏风散均可以增加 SAMP8 小鼠体内脾脏 T 淋巴细胞 p38 MAPK mRNA 及其蛋白的表达,其中含红芪玉屏风散作用更为明显,具有显著的抗免疫衰老作用。

4.2 PI3K/Akt

PI3K/Akt 信号通路是调节细胞生长、增殖、分化、代谢的重要通路之一^[118]。作为 T 细胞活化信号转导的重要激酶之一,在细胞存活、肿瘤发生及细胞凋亡等发挥重要作用,与 Akt 的磷酸化密切相关。大量研究证明通过调控 PI3K/Akt 信号通路可以改善免疫功能^[119]。李纬等^[120]研究表明含红芪的益气养血汤可以上调 SAMP8 小鼠的 PI3K mRNA 表达量,从而促进 T 淋巴细胞活化,改善 SAMP8 小鼠脾脏 T 淋巴细胞的免疫衰老状态。孙美花等^[121]研究发现 SAMP8 小鼠的 PI3K mRNA 及其蛋白表达均下降,给予含红芪的玉屏风散干预后,小鼠 PI3K mRNA 及其蛋白表达显著提高,提示含红芪的玉屏风散具有一定的延缓免疫衰老的作用。

4.3 核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)

NF- κ B 在机体免疫应答和炎症反应中发挥重要作用^[122]。NF- κ B 信号通路被激活后可以促进多种炎症因子释放,并上调 DCs 的共刺激分子,诱导 DCs 的成熟和表达,上调的共刺激分子与细胞表面相应配体结合活化 T 细胞,激活机体免疫应答^[123]。此外,研究表明, NF- κ B 通路与肿瘤发生、发展密切

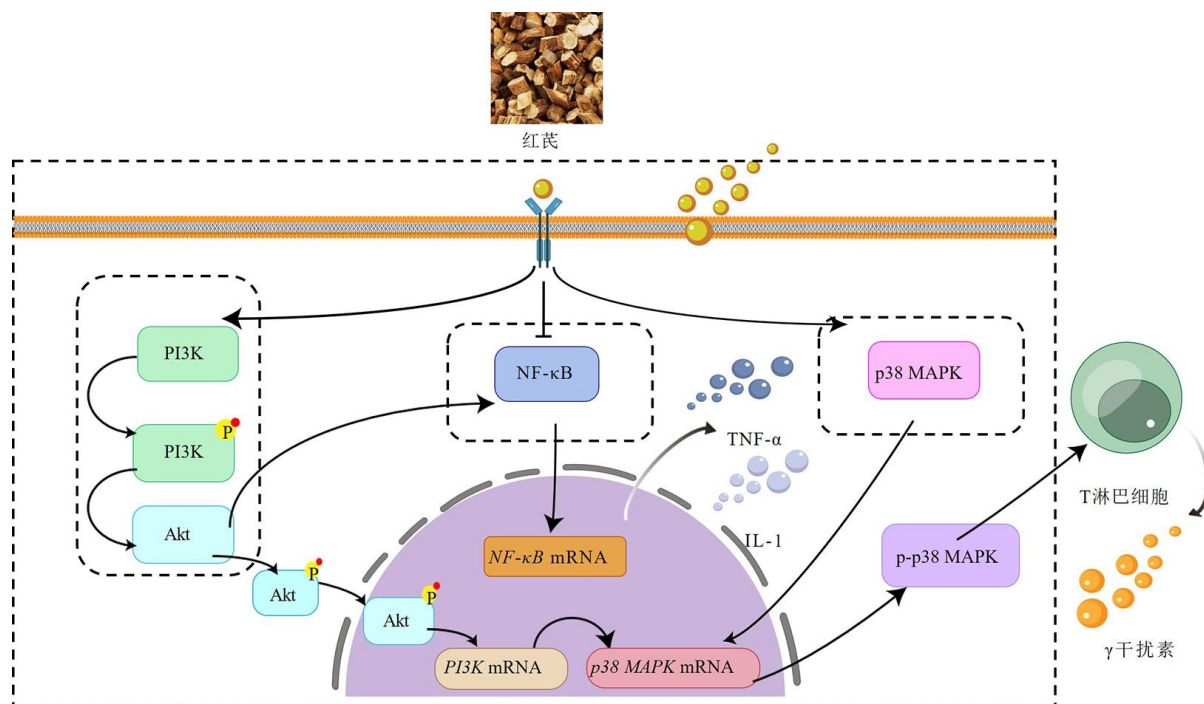


图 2 红芪对免疫调节作用信号通路

Fig. 2 Signaling pathways for immunomodulatory of *Hedysari Radix*

应与机体的免疫功能具有密切的关系，水提取物及醇提取物可以通过降低机体 TNF- α 、IL-6 水平，升高 IL 水平等机制治疗 UC^[132]；肿瘤的重要发病原因之一是 IL-6、IL-10 等细胞因子的异常表达导致机体处于免疫抑制状态，红芪可以通过调控免疫细胞，降低免疫抑制因子分泌水平，增强机体抗肿瘤免疫应答反应。HPS 可以显著抑制肿瘤体积，减少肿瘤组织外周血 IL-2、IL-10 分泌、肿瘤组织中 CD4⁺、CD25⁺、叉头框蛋白 P3⁺、Treg 细胞水平，提高 CD4⁺ T 细胞数量，进而提高免疫功能，发挥抗肿瘤作用^[133]。

补益类中药是中医养生保健的物质基础，作用广泛，靶点多元，不仅可用于临床病证的防治，还可用于调理机体功能，对于免疫力的提高具有独特优势。红芪作为具有代表性的补益药之一，活性成分多样，其中多糖类、黄酮类及总皂苷是红芪发挥其免疫调节作用的主要活性成分，可以促进机体免疫功能与生活质量的提高^[134]。基于红芪在免疫调节作用方面的研究和实践基础，现已开发出红芪口服液^[66]等产品。

红芪药用历史悠久，治疗效果突出，在临床应用广泛。根据近几年红芪药理作用及临床应用的研究，发现红芪可以治疗糖尿病及其并发症、抗肿瘤^[135]、改善肝纤维化^[136]、减轻葡萄膜炎^[137]，对糖尿病心

肌病、急性心肌梗死和脓毒症心肌病的心肌损伤具有保护作用^[138]，可以预防或治疗神经退行性疾病^[139]，促进骨骼肌细胞增殖，增强机体免疫功能等，具有较高的药用价值和开发前景。目前，对于红芪在免疫调节作用方面的研究逐渐深入，但缺乏结合代谢组学、基因组学、转录组学及毒理学等多组学方法全面评价其对机体免疫功能的影响。此外，文献中关于多糖、总皂苷及总黄酮成分的研究较多，红芪其他成分对免疫调节作用的研究还需进一步挖掘。

补益类中药药理作用广泛，并且大多食用安全，属于药食同源中药，在中药保健领域的发展前景十分广阔，可作为特色资源开发更多相关功能性产品。药食同源是中医药特有的健康理论，是中医药理论与饮食文化的结合，药食同源产品是中医药中独具特色的重要健康产业^[140]。当前市面上已经有红芪保健酸奶^[141]、红芪多糖保健果汁饮料^[142]、红芪叶绿茶^[143]等相关产品的制备研究，提示红芪可作为潜在的药食同源中药，开发更多的功能性产品。为了更好地挖掘补益类中药的功效，拓展其在药食两用方面的应用，今后还需开展大量基础与临床研究，将科学研究与产品开发紧密结合起来，这对于补益类中药在保健食品领域的研制与开发、促进中医药的现代化发展具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 智宇星, 李红梅, 徐安龙. 中西医学视角下对免疫的再认识: 基于辨证论治和免疫态的讨论 [J]. 中医杂志, 2022, 63(21): 2001-2008.
- [2] 王心源, 潘玲巧, 徐俊. 从治未病理念分析中医药在亚健康调治中的应用优势 [J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(24): 122-124.
- [3] 刘姗姗, 陈星良, 吕小锋, 等. 浅谈针灸对肝郁脾虚型亚健康状态的调治 [J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(8): 1478-1482.
- [4] 种丹丹. 基于“治未病”理念下的中医体质辨识应用于健康管理中心护理中对亚健康人群的效果 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(15): 131-134.
- [5] 侯天舒, 符雪丹, 黄茜. 基于“辨体-辨病-辨证”探析治未病理论用于亚健康失眠的防治思路 [J]. 四川中医, 2021, 39(10): 33-36.
- [6] 罗芳丽, 申治富, 廖伯年, 等. 中医药治疗亚健康失眠的研究进展 [J]. 黔南民族医学学报, 2022, 35(3): 232-235.
- [7] Eaton-Fitch N, du Preez S, Cabanas H, *et al.* A systematic review of natural killer cells profile and cytotoxic function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome [J]. *Syst Rev*, 2019, 8(1): 279.
- [8] 薛银萍, 李莲, 程琦. 亚健康状态机体免疫功能改变与逍遥丸干预的效果 [J]. 世界中医药, 2017, 12(12): 2939-2941.
- [9] 邓卫, 谭晓军, 邱玉明, 等. 公务员亚健康中医体质特征分析 [J]. 广东医学, 2012, 33(1): 32-34.
- [10] 徐平, 王琦. 体质与亚健康状态关系的研究现状 [J]. 河南中医, 2017, 37(12): 2233-2237.
- [11] 陈石生, 欧阳道福, 毛新亮, 等. 亚健康与中医体质类型相关性研究的系统评价和 Meta 分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(10): 4098-4107.
- [12] 李喆, 王石红, 王洪双, 等. 补中益气汤联合隔姜灸对气虚质亚健康人群干预的临床研究 [J]. 河北中医药学报, 2020, 35(4): 54-57.
- [13] 黄鹂, 原嘉民, 徐福平, 等. 自然村落人群中中医体质自然转归的队列研究 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6795-6799.
- [14] 梁皓越, 杜淑佳, 麦映红, 等. 热敏灸对阳虚质亚健康人群 NK 细胞的影响 [J]. 按摩与康复医学, 2023, 14(11): 34-36.
- [15] 童洪亮. 扶正固本消瘤汤对三阴性乳腺癌患者免疫功能影响观察 [J]. 黑龙江中医药, 2022, 51(3): 120-122.
- [16] 文海花, 墙建. 基于“正气存内, 邪不可干”理论探讨扶正固本对脓毒症的促进作用 [J]. 中国社区医师, 2022, 38(31): 8-10.
- [17] 高婷婷, 丁井永, 李珊, 等. 扶正固本祛邪加减方联合调强放疗治疗 III~IV 期胃癌的临床效果观察 [J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(6): 832-836.
- [18] 黄梅, 陈文超. 中医药提高机体免疫功能的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(14): 2175-2177.
- [19] 奚佳玉, 苏圆锦, 赵鲲鹏, 等. 黄芪药食同源的研究进展 [J]. 华西药学杂志, 2023, 38(6): 718-724.
- [20] 魏小成, 李成义, 贾妙婷, 等. 红芪多糖药理作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2953-2961.
- [21] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 112-115.
- [22] 王晋平, 张昶, 史锁芳, 等. 冬来补气血, 黄芪当归少不得 [J]. 家庭医药, 2014(11): 36-39.
- [23] 周文静, 柴智, 刘佳欣, 等. 黄芪补气功用探微 [J]. 中国民间疗法, 2021, 29(20): 1-3.
- [24] 李咸慰, 宋沁洁, 李国峰, 等. 炙红芪和炙黄芪对脾气虚大鼠脑肠功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2674-2678.
- [25] 俞雯雯. 黄芪与红芪临床使用异同点探析 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(2): 208-209.
- [26] Liu D, Wu J X, An J P, *et al.* Requirements for cDC2 positioning in blood-exposed regions of the neonatal and adult spleen [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(11): e20192300.
- [27] 牛江涛, 曹瑞, 司昕蕾, 等. 红芪与炙红芪对脾气虚大鼠免疫功能的干预作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(3): 265-268.
- [28] 杨秀娟, 杨志军, 李硕, 等. 红芪、黄芪及配伍当归对环磷酰胺所致血虚模型小鼠的干预作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2018, 34(6): 550-554.
- [29] Liang Z F, Dong X, Zhang Z Q, *et al.* Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(8): e13671.
- [30] Tian H H, Guo Y J, Ding M X, *et al.* Identification of genes related to stress affecting thymus immune function in a chicken stress model using transcriptome analysis [J]. *Res Vet Sci*, 2021, 138: 90-99.
- [31] 邵晶, 王志旺, 杜丽东, 等. 红芪不同提取物对环磷酰胺所致免疫低下小鼠的影响及相关成分含量研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(6): 698-702.
- [32] 韦艳霞. 红芪多糖 3 促进小鼠胸腺细胞增殖的差异蛋白质点研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [33] 姚嘉雄. 黄芪甲苷基于 HIF-1 α /NF- κ B 信号通路调控巨噬细胞免疫活性的抗骨髓抑制机制研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [34] 李磊, 周锦, 余涛, 等. 基于治未病理论灸药同治对实体恶性肿瘤化疗患者骨髓抑制的预防作用 [J]. 世界中医药, 2024, 19(3): 368-372.

- [35] 于淼瑛, 宋晓东, 王艳辉, 等. 骨髓间充质干细胞衰老研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(12): 1844-1850.
- [36] 赵良功, 方瑶瑶, 刘小花, 等. 红芪多糖对骨髓间充质干细胞和成骨细胞的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(2): 432-436.
- [37] 黄佳铭, 杨冬雪, 李晓曦, 等. 肠道黏膜免疫与炎症小体的研究进展 [J]. 微生物与感染, 2019, 14(2): 113-123.
- [38] 沙珊珊, 董世荣, 杨玉菊. 肠道菌群及代谢物调控宿主肠道免疫的研究进展 [J]. 生物技术通报, 2023, 39(8): 126-136.
- [39] 江娟, 李静, 夏可, 等. 反复肺炎患儿肠道菌群与免疫功能指标变化及相关性研究 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(9): 1200-1203.
- [40] Gorjifard S, Goldszmid R S. Microbiota-myceloid cell crosstalk beyond the gut [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(5): 865-879.
- [41] 崔伟, 刘力, 杜晓泉, 等. 基于肠道菌群与肠道免疫相互作用认识溃疡性结肠炎发病的研究概况 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(7): 925-930.
- [42] 李国峰, 李咸慰, 宋沁洁, 等. 炙红芪对脾气虚大鼠肠道菌群组成与短链脂肪酸代谢的调节作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(18): 2669-2673.
- [43] van der Hee B, Wells J M. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids [J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(8): 700-712.
- [44] 钟颂石, 刘亚力, 黄兴国, 等. 短链脂肪酸对宿主肠道免疫的调控机制及其在畜禽生产中的研究进展 [J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2820-2830.
- [45] Kajita M, Saso K, Tanaka Y, *et al.* Modulating effects of a decoction of a traditional Japanese herbal formula, hochuekkito (with *Hedysari Radix* and *Atractylodis Rhizoma*), on the local mucosal immune system of aged mice [J]. *Tradit Kampō Med*, 2019, 6(3): 156-164.
- [46] 武莎, 瞿萍, 万金华, 等. 黄芪多糖对免疫细胞调控作用研究进展 [J]. 江西中医药, 2022, 53(3): 75-77.
- [47] 张思也, 侯粲, 钟燕军, 等. 脓毒症 T 淋巴细胞亚群免疫监测的研究进展 [J]. 中华重症医学电子杂志: 网络版, 2021, 7(1): 48-54.
- [48] 冀威臣, 赵红亮. T 淋巴细胞亚群在脓毒症中的研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(22): 3813-3816.
- [49] 李谢. PD-1、CD28 在 CHB 患者 T 淋巴细胞亚群中的表达及临床意义的研究 [D]. 大理: 大理大学, 2023.
- [50] 杨思霞, 李纬, 孙美花, 等. 含红芪、黄芪的益气养血汤与补中益气汤含药血清对 SAMP8 小鼠脾淋巴细胞免疫功能影响的比较研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 335-341.
- [51] Zhang G L, Cheng W D, Zhang W J, *et al.* Effects of serums containing Buzhong Yiqi Decoction with *Astragalus Radix* or *Hedysari Radix* on anti-immunosenesence in spleen lymphocytes of SAMP8 mice [J]. *China J Chin Mater Med*, 2016, 41(15): 2888-2894.
- [52] 李燕玲. 外周血 T 淋巴细胞亚群在套细胞淋巴瘤患者中的预后价值评估 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- [53] 刘健, 章必成. CD8⁺调节性 T 细胞研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2012, 25(12): 97-100.
- [54] 张李峰, 蒲建中, 鲍英存, 等. 比较同一复方中用红芪与用黄芪对免疫抑制小鼠淋巴细胞和 Th1/Th2 型细胞因子的影响 [J]. 免疫学杂志, 2012, 28(3): 212-216.
- [55] 万生芳. 红芪多糖对脾虚大鼠 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中医研究, 2012, 25(11): 73-75.
- [56] 车驰. CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞对可切除胰腺癌患者预后影响研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [57] 曾晓霜, 周建林, 彭昊. CD4⁺与 CD8⁺ T 淋巴细胞在骨关节炎中作用的研究进展 [J]. 中国医药, 2023, 18(8): 1277-1280.
- [58] 刘凯, 柴辉, 孙少伯, 等. 当归红芪超滤膜提取物对 ¹²C⁶⁺重离子束辐射致 H₂₂ 荷瘤小鼠免疫功能损伤的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(8): 661-668.
- [59] 孙晓芬. 红芪替代玉屏风散中的黄芪对 SAMP8 小鼠脾 T 淋巴细胞抗免疫衰老作用的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [60] Zou R M, Gu R H, Yu X, *et al.* Characteristics of infiltrating immune cells and a predictive immune model for cervical cancer [J]. *J Cancer*, 2021, 12(12): 3501-3514.
- [61] 寇宁. 红芪多糖的提取方法及对 D-半乳糖致衰老小鼠抗衰老作用的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [62] 张武德, 张李峰, 程卫东, 等. 比较用红芪和用黄芪的经典补益方对免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(10): 688-691.
- [63] 吴越人. B 淋巴细胞刺激因子及其免疫调节作用进展 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(33): 10.
- [64] 陈远兴, 申茜, 王骥, 等. 红芪口服液增强免疫力的药理作用研究 [J]. 天津中医药, 2022, 39(4): 498-502.
- [65] 张李峰, 程卫东, 桂曼曼, 等. 红芪替换玉屏风口服液中的黄芪后对免疫抑制小鼠细胞免疫作用的比较研究 [J]. 中药材, 2012, 35(2): 269-273.
- [66] 桂曼曼. 红芪替代补益方中黄芪后与原方在免疫功能方面的对比研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [67] Zhang C Y, Yang M, Ericsson A C. Function of macrophages in disease: Current understanding on molecular mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620510.
- [68] Mosser D M, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages

- and the maintenance of homeostasis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 579-587.
- [69] Yang X Y, Xue Z Y, Fang Y Y, *et al.* Structure-immunomodulatory activity relationships of *Hedysarum polysaccharides* extracted by a method involving a complex enzyme combined with ultrasonication [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 1146-1158.
- [70] 胡萍, 魏琳琳, 崔建伟, 等. 红芪提取物对小鼠免疫功能的影响 [J]. 毒理学杂志, 2021, 35(3): 236-240.
- [71] 卫东锋. 红芪多糖调节免疫及抗肿瘤作用的蛋白质组学研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [72] 卜欣阳, 李维妙, 张瑞, 等. 基于自然杀伤 (NK) 细胞的肿瘤免疫治疗研究新进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(5): 463-467.
- [73] 朱怡颖. NK 细胞肿瘤免疫增敏化合物筛选及机制研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2021.
- [74] 胡燕, 程卫东, 刘欣, 等. 红芪和黄芪水提物对小鼠免疫功能影响的差异 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(9): 623-626.
- [75] 王希玉, 路莉, 胡燕, 等. 不同红芪多糖抗肿瘤和免疫调节作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 72-74.
- [76] 姚宝泰, 赵健雄, 薛凤英, 等. 红芪总多糖对荷 S₁₈₀ 瘤小鼠的抑瘤作用及其机制的研究 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 90-93.
- [77] 相雪莲, 许丹宁, 曹楠, 等. 白术多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠白细胞数量及功能的修复作用 [J]. 中国兽医杂志, 2020, 56(7): 36-41.
- [78] 刘凯. 当归红芪超滤物辅助 ¹²C⁶⁺重离子束治疗肝癌减毒增效实验研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [79] 马骏, 任远, 王志旺, 等. 复方红芪颗粒剂主要药效学研究 [J]. 中成药, 2005, 27(8): 932-935.
- [80] 吴晨曦, 陆培华. 中性粒细胞的训练免疫在多种疾病中的作用及进展 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2024, 16(3): 62-66.
- [81] 史金鹏, 吴凤英. 中性粒细胞在肿瘤微环境中的作用及研究进展 [J]. 现代免疫学, 2024, 44(1): 72-76.
- [82] 施根根. 红芪对炎症性肠病的治疗作用及其药效物质研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [83] 向红. 红芪水提物对内毒素致 ALI 大鼠 TNF- α 、IL-10 及 NF- κ B p65 信号通路的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医学院, 2014.
- [84] Yin X Y, Chen S T, Eisenbarth S C. Dendritic cell regulation of T helper cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 759-790.
- [85] 余飞浩, 王海燕, 王梦雪, 等. 黄芪多糖对结肠炎小鼠树突状细胞亚群的调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1846-1851.
- [86] Tsai Y C, Lin M K, Peng W H, *et al.* Comparison of the immunomodulatory effect of TCM formulas containing either *Astragali Radix* or with this replaced by *Hedysari Radix* [J]. *Nat Prod Commun*, 2022, 17(12): 1934578X2211427.
- [87] 郭容宏, 温鸿雁. 白细胞介素家族在系统性硬化症中的作用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2023, 17(5): 450-454.
- [88] Ross S H, Cantrell D A. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 411-433.
- [89] 田河, 邸彦橙, 宋静, 等. 红芪多糖对膀胱癌大鼠抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2015, 36(1): 27-28.
- [90] 陈雪娟, 安方玉, 颜春鲁, 等. 玫瑰红芪当归水煎剂对围绝经期大鼠 IL-2 含量及 Sparc 表达的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(2): 149-154.
- [91] Zhang Y G, Niu J T, Zhang S J, *et al.* Comparative study on the gastrointestinal- and immune- regulation functions of *Hedysari Radix* Paeparata Cum Melle and *Astragali Radix* Praeparata cum Melle in rats with spleen-qi deficiency, based on fuzzy matter-element analysis [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1237-1254.
- [92] 王昱. 5 种甘肃道地中药对衰老小鼠免疫功能影响的比较研究 [J]. 北京联合大学学报: 自然科学版, 2016, 30(2): 77-82.
- [93] 叶玲, 朱静, 何成松. 脂肪来源间充质干细胞移植干预系统性红斑狼疮模型小鼠的免疫功能 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(17): 2696-2702.
- [94] 张文君, 程卫东, 李纬, 等. 红芪替换玉屏风散中黄芪对 SAMP8 小鼠抗免疫老化作用的比较 [J]. 中成药, 2016, 38(4): 920-924.
- [95] Xu J W, Wang X X, Li L Q, *et al.* Polysaccharides from *Hedysarum polybotrys* promotes splenic lymphocytes proliferation and reveals immunoregulatory effect [J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2018, 8(6): 900-905.
- [96] 张高林. 含红芪/黄芪补中益气汤对 SAMP8 鼠脾淋巴细胞免疫功能影响的研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [97] Jang D I, Lee A H, Shin H Y, *et al.* The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2719.
- [98] 付华, 朱静因, 杨伟, 等. 血清肿瘤坏死因子- α 联合免疫功能检测在诊断阿弗他溃疡中的应用价值分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(12): 1494-1496.
- [99] Du X L, Zhao Y J, Ma Y Q, *et al.* Effect of *Radix Hedysari* polysaccharide on glioma by cell cycle arrest and TNF- α signaling pathway regulation [J]. *Int J Polym Sci*, 2019,

- 2019(1): 2725084.
- [100] Li Y F, Zhang Y G, Cao R, *et al.* Identifications of metabolic differences between *Hedysari Radix* Praeparata Cum Melle and *Astragali Radix* Praeparata Cum Melle for spleen-qi deficiency rats: A comparative study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 236: 115689.
- [101] 柳春玲, 寇宁, 张高林, 等. 红芪多糖对 D-半乳糖致衰老小鼠抗免疫衰老作用的研究 [J]. 中医研究, 2016, 29(6): 63-68.
- [102] 周炳鑫, 张雷, 李颜桃, 等. 川续断水煎液对小鼠非特异性免疫功能的影响 [J]. 安徽农业大学学报, 2021, 48(5): 796-800.
- [103] Liu J, Hu X G, Yang Q, *et al.* Comparison of the immunoregulatory function of different constituents in radix astragali and radix hedysari [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010, 2010: 479426.
- [104] Wei D F, Zhang L F, Cheng W D, *et al.* Comparative study of *Hedysari Radix* and *Astragali Radix* alternative classic tonification prescriptions on humoral immunity in immunosuppressed mice [J]. *J Chin Med Mater*, 2012, 35(6): 944-948.
- [105] 邵晶, 杜丽东, 吴国泰, 等. 红芪等 4 种中药多糖对环磷酰胺所致免疫低下小鼠模型的免疫调节作用对比研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(21): 2175-2178.
- [106] 汪燕, 鲁利群, 黄莉, 等. 匹多莫德联合布地奈德雾化吸入对支气管哮喘患儿 IL-4, IFN- γ , 免疫球蛋白及 T 细胞亚群的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4541-4544.
- [107] 王扬, 任秀宝. IgA 的肿瘤免疫抑制作用及其临床意义的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(1): 62-66.
- [108] 颜春鲁, 李钦, 姚贞宇, 等. 红芪多糖对免疫抑制大鼠免疫功能与细胞因子的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(13): 1233-1236.
- [109] 郭建来, 魏红芳, 吴金梅, 等. 发酵复方党参对断奶仔猪生长性能和血清免疫球蛋白含量的影响 [J]. 现代牧业, 2020, 4(3): 10-13.
- [110] 曹旭. 血清补体 C3 和补体 C4 检测在自身免疫性肝炎病情评估中的应用价值分析 [J]. 大医生, 2023, 8(19): 116-118.
- [111] 尚明全, 柏立欣, 左晓雪, 等. IgA、IgG、IgM 及补体 C3、C4 对类风湿关节炎患者的诊断价值 [J]. 中国卫生标准管理, 2023, 14(18): 118-121.
- [112] 张玉豫. 基于 ClassIIIPI3K 信号通路研究当归红芪超滤物对肝癌 H₂₂ 荷瘤小鼠化疗的减毒增敏效应 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2021.
- [113] 巩婷婷, 司凯, 刘会平, 等. MAPK 级联调控细胞生长及其在免疫、炎症及癌症中作用的研究进展 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2022, 47(12): 1721-1728.
- [114] 王方. p38 丝裂原活化蛋白激酶信号调控脂多糖所致程序性死亡配体 1 表达介导免疫麻痹研究 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(31): 7-9.
- [115] 张琪, 山峰. p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路在脓毒症器官功能障碍中的作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(2): 291-296.
- [116] 徐静汶. 补中益气汤中用红芪替换黄芪的免疫调节作用比较及红芪多糖的抗衰老机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [117] 孙美花, 李伟, 张文君, 等. 含红芪、黄芪玉屏风散对 SAMP8 小鼠脾淋巴细胞活化影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(4): 308-313.
- [118] Liu G, Sun B Y, Sun J, *et al.* BRG1 regulates lipid metabolism in hepatocellular carcinoma through the PIK3AP1/PI3K/Akt pathway by mediating GLMP expression [J]. *Dig Liver Dis*, 2022, 54(5): 692-700.
- [119] 陈耀华, 豆亚伟, 周理乾, 等. 黄芪多糖基于 PI3K/Akt 通路对食管癌大鼠抑瘤作用及免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(16): 3032-3036.
- [120] 李伟, 程卫东, 张文君, 等. 含红芪和含黄芪的益气养血汤含药血清对 SAMP8 小鼠脾脏 T 淋巴细胞的影响对比分析 [J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1237-1241.
- [121] 孙美花, 程卫东, 张文君, 等. 含红芪与含黄芪的玉屏风散对 SAMP8 小鼠脾 T 细胞及 PI3K 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 1276-1280.
- [122] 罗平, 白永旗, 辛艳梅, 等. 肺炎支原体感染患儿 TLR4/NF- κ B 介导机体细胞免疫及体液免疫应答的作用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(20): 3151-3155.
- [123] 孙瑜嫻, 胡一帆. NF- κ B 信号通路调控树突状细胞对肾虚体质免疫失衡影响的研究进展 [J]. 现代中医药, 2023, 43(3): 15-19.
- [124] 李汨, 蒋承志, 陈建婷, 等. 芒柄花黄素通过 TLR4/NF- κ B 通路抑制肝癌荷瘤小鼠肿瘤免疫逃逸 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(9): 1872-1877.
- [125] 陈张敏. 当归红芪提取物对糖尿病肾病大鼠肾组织 NF- κ B、TNF- α 表达的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [126] 赵建梅. 红芪多糖对糖尿病模型大鼠早期视网膜 NF- κ B、TNF- α 及血清 IL-1 β 表达的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2016.
- [127] 杨菊, 范治国. 中药对机体免疫功能的调节作用 [J]. 中国药业, 2021, 30(22): 125-127.
- [128] 李喜泉, 杨巍巍, 李淑珍. 食物中活性成分对机体的免疫调节作用研究进展 [J]. 沈阳医学院学报, 2020, 22(3): 277-280.
- [129] 刘娟娟, 陈奕, 张佳玲, 等. 21 世纪全球视域下陇药红芪科学协作与热点前沿知识图谱构建及可视化分析

- [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3932-3948.
- [130] 邢文婷, 张李峰, 卫东锋, 等. 红芪替代补中益气汤中的黄芪对老龄小鼠脾 T 淋巴细胞的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(3): 450-456.
- [131] 李雪峰, 赵健雄. 扶正抑瘤颗粒对食管癌放疗患者红细胞免疫功能的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(7): 51-52.
- [132] 燕玉奎. 红芪治疗 UC 有效部位的提取分离及作用机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.
- [133] 蒋鸿晶, 仲国庆, 张洋. 红芪多糖介导 STAT3 通路抑制卵巢癌小鼠肿瘤细胞免疫逃逸 [J]. 免疫学杂志, 2023, 39(3): 233-239.
- [134] 崔方, 韩增护, 刘小花, 等. 红芪提高免疫功能活性部位的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 101-105.
- [135] 李继平. 红芪多糖抗肝损伤和体外抗肿瘤与荧光标记研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [136] 陈心悦, 李继平, 柳小亚, 等. 红芪多糖对 CCl₄ 致小鼠肝纤维化及骨丢失的防治作用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 290-296.
- [137] 杨硕, 余朔, 刘新丽, 等. 红芪多糖干预内毒素诱导的葡萄膜炎模型中糖原合成酶 3- β 的表达及其作用机制 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(2): 123-128.
- [138] 张玲, 孙媛, 高春华, 等. 红芪多糖对脂多糖诱导小鼠脓毒症心肌病的保护作用 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3488-3492.
- [139] 冯慧敏, 李成义, 何军刚, 等. 红芪化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2831-2842.
- [140] 李峰杰, 石贺, 马晓娟. 药食同源产品开发思路探讨 [J]. 中国药业, 2024, 33(1): 1-4.
- [141] 王晓琴, 吴义涵, 邹明圆, 等. 红芪保健型酸奶的研制及工艺研究 [J]. 甘肃科技, 2017, 33(17): 41-45.
- [142] 陈洁. 一种红芪多糖保健果汁饮料: 中国, CN 105211971 A [P]. 2016-01-06.
- [143] 陈垣, 杨豆豆, 郭凤霞, 等. 一种红芪叶绿茶的制备方法: 中国, CN 109699787 A [P]. 2019-05-03.

[责任编辑 赵慧亮]