

· 论 著 ·

某营养复合物对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响

杨任华, 尹璇

浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院, 浙江 杭州 310006

摘要: **目的** 了解百合、薏米、黑豆、红枣、乳清蛋白粉和螺旋藻 6 种营养复合物对 C57BL/6 荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响, 为肿瘤患者营养干预提供依据。 **方法** 以 24 只 C57BL/6 雄性荷瘤小鼠为研究对象, 低、中、高剂量组分别给予 8、20、40 g/kgbw 剂量的百合、薏米、黑豆、红枣、乳清蛋白粉和螺旋藻 6 种营养复合物, 对照组给予 0.5% CMC-Na 溶液, 所有小鼠连续灌胃 7 d, 测定小鼠增重、瘤体积、瘤重、抑瘤率、胸腺指数、脾脏指数、T 淋巴细胞增殖能力、NK 细胞杀伤率和白细胞介素-2 (IL-2) 表达量等指标水平。 **结果** 各剂量组小鼠的瘤重均低于对照组 ($P < 0.05$); 各剂量组 CD3⁺T 淋巴细胞数均大于对照组 ($P < 0.05$)。低、中、高剂量组抑瘤率分别为 32.46%、45.14% 和 48.03%。各剂量组的 OD 值、NK 细胞杀伤率、脾细胞 IL-2 表达量和 T 淋巴细胞亚群水平的差异呈现剂量依赖性 ($P < 0.05$)。其中, 中、高剂量组的胸腺指数、NK 细胞杀伤率、脾细胞 IL-2 表达量、CD4⁺T 淋巴细胞数和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞值均大于对照组 ($P < 0.05$); 中、高剂量组的瘤体积和 CD8⁺T 淋巴细胞数均小于对照组 ($P < 0.05$); 高剂量组的 OD 值大于对照组 ($P < 0.05$)。 **结论** 百合、薏米、黑豆、红枣、乳清蛋白粉和螺旋藻 6 种营养复合物可以通过调节荷瘤小鼠免疫功能发挥抗肿瘤作用。

关键词: 营养复合物; 肿瘤; 免疫功能

中图分类号: R151.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-5087 (2019) 10-1001-06

Effects of a nutritional complex on tumor growth and immune function in tumor-bearing mice

YANG Ren-hua, YIN Xuan

Hangzhou First People's Hospital, Affiliated Hospital for Medical School of Zhejiang University,
Hangzhou, Zhejiang 310006, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of a complex made from lily, glutinous rice, black bean, red jujube, whey protein powder and spirulina on tumor growth and immune function in C57BL/6 tumor-bearing mice, so as to provide evidence for nutrition intervention on tumor sufferers. **Methods** Twenty-four C57BL/6 male tumor-bearing mice were divided into three dose groups and a control group. The mice in the low, medium and high dose group was fed with 8 g/kgbw, 20 g/kgbw and 40 g/kgbw complex, respectively; the mice in the control group was fed with 0.5% CMC-Na. All mice were intragastrically administered for seven days, and the weight gain, tumor volume, tumor weight, tumor inhibition rate, thymus index, spleen index, T lymphocyte proliferation, NK cell killing rate and interleukin-2 expression were measured. **Results** The tumor weights of the mice in the three dose groups were all less than that in the control group ($P < 0.05$). The numbers of CD3⁺T cells in the three dose groups were more than that in the control group ($P < 0.05$). The tumor inhibition rates of the low, medium and high dose group were 32.46%, 45.14% and 48.03%, respectively. The optical density, NK cell killing rates, IL-2 expression of spleen cells and the number of T lymphocyte subsets were dose-dependent ($P < 0.05$). Compared with the control group, the mice in the medium and high dose group had higher thymus indexes, NK cell killing rates, IL-2 expression of spleen cells, CD4⁺T cell levels and CD4⁺ to CD8⁺ ratios, but lower tumor volumes and CD8⁺T cell levels ($P < 0.05$); the mice in the high dose group had higher optical density ($P < 0.05$). **Conclusion** This nutritional complex may play an anti-tumor role by regulating the immune function of tumor-bearing mice.

Key words: Nutritional complex; Tumor; Immune function

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2019.10.007

基金项目: 杭州市卫生科技计划 (一般) 项目 (2018A16)

作者简介: 杨任华, 本科, 副主任医师, 主要从事临床疾病营养治疗工作

通信作者: 杨任华, E-mail: 873791364@qq.com

《中国居民营养与慢性病状况报告》^[1]显示,恶性肿瘤已成为我国的第二大死因,2018年全球约有960万人死于恶性肿瘤^[2]。局部切除肿瘤、放化疗的效果并不理想,药物产生的不良反应以及肿瘤的耐药性都可能影响治疗效果;一些新技术如免疫治疗、分子靶向治疗等尚未成熟,也面临一系列问题^[3-5]。研究表明,天然物质在调节肿瘤的发生发展方面发挥了重要作用^[6-7],如百合提取物能抑制SGC-7901胃癌细胞增殖^[8];薏米多酚和红枣多糖能抑制人HepG2肝癌细胞增殖^[9-11];小黑豆乳清的ProteAX酶解多肽产物能抑制小鼠H22肝癌细胞生长^[12];活性乳清蛋白可预防荷瘤小鼠体重下降并延长生存时间^[13];螺旋藻醇提物和水提物能抑制人宫颈癌HeLa细胞增殖,且具有浓度依赖性^[14],其多糖能提高环磷酰胺诱导小鼠的免疫功能^[15]。以上述6种成分为原料制成营养复合物(以下简称复合物)喂养荷瘤小鼠,研究复合物对小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响,为肿瘤营养干预提供依据。

1 材料与方法

1.1 受试物 百合、薏米、黑豆、红枣、乳清蛋白粉和螺旋藻购于杭州市某超市。小鼠黑色素瘤B16F10细胞系,购于美国ATCC细胞库。

1.2 实验动物 C57BL/6小鼠24只,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,动物生产许可证号为SCXK(沪)2017-0005。实验环境温度(22.00 ± 2.00)℃,相对湿度50%~60%。实验条件为光照每12 h明暗交替,换风次数15~20次/h。小鼠由浙江中医药大学动物实验研究中心饲养。实验动物使用许可证号SYXK(浙)2018-0012。所有实验操作按实验动物护理指南进行,并经实验动物伦理委员会审查。

1.3 仪器与试剂 IL-2小鼠ELISA试剂盒、MTT检测试剂盒、Anti-Mouse CD3ε、APC、Anti-Mouse CD4、FITC、Anti-Mouse CD8α和PE购于杭州联科生物科技股份有限公司;倒置荧光显微镜(NIKON ECLIPSE TI-SR)和成像系统(NIKON DS-U3)购于日本尼康;酶标仪(CMax Plus)购于美国MD公司;流式细胞仪(C6)购于美国BD公司。

1.4 方法

1.4.1 实验分组与处理 24只体重为(20.12 ± 1.05)g的雄性C57BL/6小鼠随机分为4组,每组6只。根据《中国居民膳食指南2016》^[11]和肿瘤患者的营养干预原则可得上述6种物质配方粉:百合25g、薏米25g、黑豆10g、红枣15g、乳清蛋白粉5g、

螺旋藻15g。成人单位用量:8g/(kgbw·d)。高剂量组给予40g/kgbw营养复合物;中剂量组给予20g/kgbw营养复合物;低剂量组给予8g/kgbw营养复合物;对照组给予0.5% CMC-Na溶液。所有小鼠连续灌胃7d,观察并记录小鼠的体重和状态。第8d采用剃毛器剔除植瘤部位并注射乙醚使小鼠昏迷,用2.5 mL注射器将黑色素瘤细胞悬液缓慢注入小鼠皮下,每2d用数字游标卡尺测量小鼠皮下肿瘤的长、短径。接种黑色素瘤细胞悬液后第15d按要求处死小鼠。

1.4.2 测量瘤体积和瘤重 末次给药后次日,称量体重后处死小鼠,解剖取瘤,采用数字游标卡尺测量瘤体积,称取瘤重,计算抑瘤率。抑瘤率(%)=[(对照组平均瘤重-各剂量组平均瘤重)]/对照组平均瘤重×100%。

1.4.3 测量小鼠脾脏指数、胸腺指数 超净台紫外线消毒30 min,摘取小鼠眼球血1 mL入抗凝管,后将小鼠颈椎脱臼处死,无菌取小鼠脾脏和胸腺,分装入已标记的EP管。电子天平称重、记录。脾脏EP管加入500 μL 1640培养液,进行脾细胞分离实验;胸腺EP管加入1 mL 10%中性甲醛溶液固定。脾脏指数(mg/g)=[脾脏重(mg)/小鼠体重(g)]×10。胸腺指数(mg/g)=[胸腺重(mg)/小鼠体重(g)]×10。

1.4.4 MTT法检测小鼠脾脏T淋巴细胞增殖能力 脾脏制备成单个细胞悬液, Hank's液冲洗3次,1 000 r/min离心10 min,调整细胞浓度为1×10⁶/mL,接种于96孔细胞培养板上,每孔加入200 μL细胞悬液,按照实验设计分组,每个样品6个重复孔,37℃、5% CO₂的培养箱培养72 h,弃上清液,加入8 μL MTT (5 mg/mL),继续培养4 h,加入100 μL 二甲基亚砜(DMSO),振荡10 min,以630 nm为参比波长,测定570 nm处的光密度(OD)值。

1.4.5 测定小鼠NK细胞活性 制备的脾细胞悬液调整密度为3.1×10⁶/mL。取传代2次且生长良好的靶细胞K562,用培养液调整密度为1.4×10⁵/mL,使得效应细胞和靶细胞的比例为25:1。将2种细胞接种于96孔培养板,每只小鼠脾细胞悬液均设6孔,其中5孔加入效应细胞和靶细胞混合物各100 μL,另1孔加入效应细胞和含10%小牛血清的RPMI 1640各100 μL。同时设靶细胞对照,加入靶细胞和RPMI 1640各100 μL。37℃、5% CO₂条件杀伤20 h,弃上清,每孔加入10 μL MTT (5 g/L)试液,继续培养4 h,弃上清,加入100 μL DMSO,振荡10 min,采

用酶联免疫检测仪在 570 nm 处记录吸光度 (A) 值, 计算 NK 细胞杀伤率。NK 细胞杀伤率 (%) = [(对照组 A 值 - 实验组 A 值) / 对照组 A 值] × 100%。

1.4.6 ELISA 法检测小鼠脾细胞白细胞介素 -2 (IL-2) 表达量 将 1×10^6 /mL 脾脏细胞悬液接种于 96 孔细胞培养板, 每孔加入 200 μ L 细胞悬液, 按照实验设计分组, 每个样品 3 个重复孔, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 的培养箱培养 24 h, 收集各组细胞上清液, IL-2 ELISA 试剂盒测定 IL-2 表达量。

1.4.7 流式细胞仪测定小鼠 T 淋巴细胞亚群 小鼠眼球采血 500 μ L~1 mL, 肝素抗凝, 淋巴细胞分离液分离淋巴细胞, PBS 洗涤 2 次, 加入荧光标记的 CD3⁺T 淋巴细胞 (CD3)、CD4⁺T 淋巴细胞 (CD4) 和 CD8⁺T 淋巴细胞 (CD8) 抗体, 4 $^{\circ}$ C 避光反应 30 min, 3 h 后 PBS 洗涤 2 次, 400 μ L 1%多聚甲醛固定, 以流式细胞仪检测 CD3、CD4 和 CD8 的细胞数。

1.4.8 HE 染色观察小鼠胸腺病理学改变 将固定好的胸腺组织包埋、切片, 行苏木精伊红 (HE) 染色, 通过显微镜拍照 (200 倍), 采集分析样本相关部位。

1.5 统计分析 采用 SPSS 19.0 软件统计分析, 定量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 多个样本的组间比较采用单因素方差分析, 各剂量组分别与对照组比较采用 Dunnett-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组荷瘤小鼠瘤体积和瘤重比较 实验期间各组小鼠活动均未出现异常, 但小鼠体重均有不同程度的增加, 各剂量组和对照组小鼠的增重情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各剂量组小鼠的瘤体积和瘤重

与对照组的变化情况差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中, 中、高剂量组的瘤体积均小于对照组 ($P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.004$, $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.002$); 各剂量组小鼠的瘤重均低于对照组 ($P_{\text{低剂量组 vs. 对照组}} = 0.024$, $P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.002$, $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.001$)。低、中、高剂量组抑瘤率分别为 32.46%、45.14% 和 48.03%。见表 1。

表 1 4 组荷瘤小鼠增重、瘤体积和瘤重比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	增重 (g)	瘤体积 (mm ³)	瘤重 (g)
对照组 (n=6)	4.95 $\pm$ 1.36	1094.94 $\pm$ 38.85	1.41 $\pm$ 0.31
低剂量组 (n=6)	4.82 $\pm$ 1.63	833.62 $\pm$ 249.02	0.95 $\pm$ 0.24
中剂量组 (n=6)	5.13 $\pm$ 0.80	705.37 $\pm$ 203.49	0.77 $\pm$ 0.16
高剂量组 (n=6)	5.90 $\pm$ 1.54	655.68 $\pm$ 180.29	0.73 $\pm$ 0.35
F 值	0.747	6.746	7.636
P 值	0.537	0.003	0.001

2.2 4 组荷瘤小鼠免疫功能相关指标比较 各剂量组和对照组的脾脏指数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 胸腺指数、OD 值、NK 细胞杀伤率和脾细胞 IL-2 表达量差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。单因素一元线性回归显示: 各剂量组的 OD 值、NK 细胞杀伤率和脾细胞 IL-2 表达量呈现剂量依赖性 ($R^2_{\text{OD 值}} = 0.612$, $P < 0.001$; $R^2_{\text{NK 细胞杀伤率}} = 0.779$, $P < 0.001$; $R^2_{\text{IL-2 表达量}} = 0.405$, $P < 0.001$)。其中, 中、高剂量组的胸腺指数、NK 细胞杀伤率和脾细胞 IL-2 表达量均大于对照组 (胸腺指数: $P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.006$, $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.010$; NK 细胞杀伤率: $P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.005$, $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.001$; IL-2 表达量 $P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.034$, $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.006$); 高剂量组的 OD 值大于对照组 ($P = 0.001$)。见表 2。

表 2 4 组荷瘤小鼠免疫功能相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	脾脏指数 (mg/g)	胸腺指数 (mg/g)	OD 值	NK 细胞杀伤率 (%)	IL-2 表达量 (pg/mL)
对照组 (n=6)	42.09 $\pm$ 6.53	15.67 $\pm$ 6.78	0.332 $\pm$ 0.062	12.18 $\pm$ 2.04	38.96 $\pm$ 7.03
低剂量组 (n=6)	53.16 $\pm$ 9.28	20.09 $\pm$ 2.69	0.378 $\pm$ 0.072	14.46 $\pm$ 2.30	47.63 $\pm$ 6.89
中剂量组 (n=6)	59.14 $\pm$ 14.68	26.60 $\pm$ 5.94	0.438 $\pm$ 0.083	23.21 $\pm$ 2.90	54.21 $\pm$ 16.06
高剂量组 (n=6)	61.33 $\pm$ 16.41	25.87 $\pm$ 5.12	0.592 $\pm$ 0.084	38.65 $\pm$ 7.90	58.64 $\pm$ 4.48
F 值	2.905	5.570	13.450	43.101	4.693
P 值	0.060	0.006	< 0.001	< 0.001	0.012

2.3 4 组荷瘤小鼠 T 淋巴细胞亚群变化情况 各剂量组和对照组的 T 淋巴细胞亚群水平的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且均呈现剂量依赖性 ($R^2_{\text{CD3}} = 0.898$, $P = 0.001$; $R^2_{\text{CD4}} = 0.860$, $P = 0.001$;

$R^2_{\text{CD8}} = 0.850$, $P = 0.001$)。其中各剂量组 CD3 细胞数均大于对照组 ($P_{\text{低剂量组 vs. 对照组}} = 0.037$; $P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.006$; $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.001$); 中、高剂量组 CD4 细胞数、CD4/CD8 值均大于对照组 (CD4:

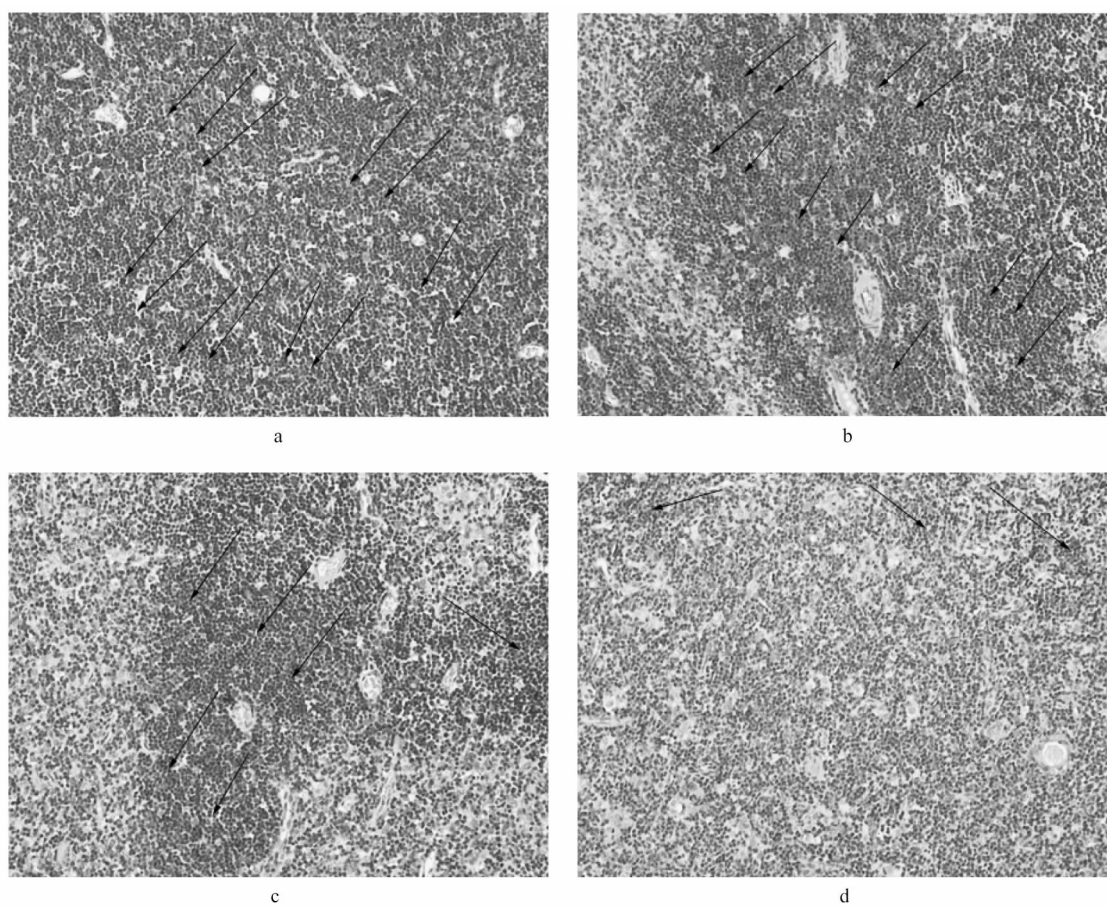
$P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.006$, $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.001$; CD4/CD8 高剂量组 CD8 细胞数均小于对照组 ($P_{\text{中剂量组 vs. 对照组}} = 0.007$; $P_{\text{高剂量组 vs. 对照组}} = 0.001$)。见表 3。

表 3 4 组荷瘤小鼠各 T 淋巴细胞数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
对照组($n=6$)	50.27 ± 3.39	29.40 ± 6.67	32.4 ± 4.14	0.93 ± 0.32
低剂量组($n=6$)	57.47 ± 1.97	37.14 ± 6.08	28.77 ± 0.76	1.30 ± 0.23
中剂量组($n=6$)	60.44 ± 3.72	46.70 ± 2.36	24.24 ± 1.43	1.94 ± 0.17
高剂量组($n=6$)	69.60 ± 1.90	55.04 ± 2.21	20.37 ± 1.49	2.72 ± 0.30
F 值	23.503	16.328	15.124	28.037
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.4 荷瘤小鼠胸腺病理学状况 对照组小鼠胸腺有大量淋巴细胞成团聚集, 炎性细胞浸润, 核深染。各剂量组相较于对照组均有所改善, 其中低剂量组效果

不明显, 中剂量组及高剂量组胸腺炎性细胞相较于对照组明显减少。见图 1。



注: a 表示对照组; b 表示低剂量组; c 表示中剂量组; d 表示高剂量组; 箭头表示炎性细胞浸润。

图 1 HE 染色观察肿瘤小鼠胸腺病理学改变 (HE 染色, $\times 200$)

3 讨论

本研究采用中、高剂量的百合、薏米、黑豆、红枣、乳清蛋白粉和螺旋藻 6 种营养物质复合物连续灌胃 15 d 后, 小鼠的胸腺指数、脾 T 淋巴细胞增殖能力、脾细胞 IL-2 表达量、NK 细胞杀伤率、CD3 细

胞、CD4 细胞和 CD4/CD8 值均大于对照组, 肿瘤体积和 CD8 细胞均小于对照组, 提示该复合物可能通过调节荷瘤小鼠免疫功能发挥抗肿瘤作用。

脾脏和胸腺是人体两个重要的免疫器官, 脏器的重量可以反映器官中免疫细胞数量。而脏器指数的数值大小主要取决于脏器中淋巴细胞增殖的程度, 在

一定程度上反映机体免疫功能的强弱^[16]。杨颖等^[17]发现百合对化疗所引起的白细胞数量、脾脏及胸腺指数下降有显著的改善作用。一些研究也表明,百合多糖能显著提高免疫功能低下小鼠的单核巨噬细胞的吞噬能力、脾脏和胸腺重量,提高免疫功能低下小鼠的血清特异性抗体水平^[18]。此外,其他研究表明薏米黄酒、小黑豆乳清蛋白也能提高注射环磷酰胺的小鼠胸腺指数、增强机体的免疫活性^[19-20]。

淋巴细胞是体积最小的白细胞,包括T淋巴细胞、B淋巴细胞和NK细胞。NK细胞活化后,分泌的 γ 干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均可以增强巨噬细胞的吞噬功能和细胞毒功能^[21-23]。机体的细胞免疫功能失调与肿瘤的发生和发展有着密切的关系。研究表明,螺旋藻多糖能激活荷瘤小鼠体内NK细胞的免疫活性,从而提高机体抗肿瘤能力^[24-25];刘娟妮等^[26]也发现螺旋藻多糖对小鼠脾淋巴细胞TNF- α 的产生具有促进作用;董立军等^[27]也发现剂量为10.0 mL/kgbw的红枣浓缩汁可以促进淋巴细胞增殖、增强迟发性变态反应,增强机体的免疫功能。

本研究发现,复合物能提高荷瘤小鼠脾细胞IL-2表达量、CD3、CD4和CD4/CD8值。研究表明,机体抗肿瘤免疫反应中的细胞免疫主要依赖T淋巴细胞介导^[28]。T淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫应答可根据其表面抗原的不同分为CD4和CD8细胞介导的免疫应答。CD4细胞为辅助性T细胞,能够分泌许多淋巴因子,其中IL-2能够直接或间接作用于B淋巴细胞,具有促进杀伤细胞分化和增强免疫效应的功能^[29-30]。此外,IL-2可活化巨噬细胞,在免疫细胞群整体的激活增生和募集中发挥重要的作用,所以脾脏细胞分泌IL-2的水平是反映T淋巴细胞的免疫状态的一个重要指标。CD8细胞为抑制性或细胞毒性细胞,能够抑制B淋巴细胞产生抗体,以产生免疫功能负调节效应。CD4/CD8值变化能够反应细胞免疫的功能状态是否稳定,比值的恒定维系着细胞免疫的平衡,因此,CD4/CD8值变化可以作为监测免疫状态的指标^[31-32],比值升高提示其对辅助性T细胞功能增强。

本研究基于上述6种营养物质的抗肿瘤研究进行的复合物研究,为肿瘤患者的营养干预提供一定的理论依据,但具体的机制还需要进一步研究,且本研究没有研究复合物单独成分作用与各物质联合作用的比较结果,尚需进一步的研究和阐明。

参考文献

- [1] 卫计委发布《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》[J]. 中国药店, 2015(14): 14.
- [2] BRAY F, FERLAY J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] RICHMOND A, YANG J M. The role of NF- κ B in modulating antitumor immunity [J]. Oncolmunology, 2016, 5(1): e1005522.
- [4] SCHADENDORF D, HAUSCHILD A. Melanoma in 2013: melanoma—the run of success continues [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2014, 11(2): 75-76.
- [5] ANNAMARIA M, ESTHER I, ERSILIA N, et al. Biological and nutritional properties of palm oil and palmitic acid: effects on health [J]. Molecules, 2015, 20(9): 17339-17361.
- [6] LIU J J, DAVID W L M. The role of n-3 polyunsaturated fatty acids in the prevention and treatment of breast cancer [J]. Nutrients, 2014, 6(11): 5184-5223.
- [7] MURRAY M, HRAIKI A, BEBawy M, et al. Anti-tumor activities of lipids and lipid analogues and their development as potential anticancer drugs [J]. Pharmacology therapeutics, 2015, 150: 109-128.
- [8] 陈雪梅, 黄兰燕, 刘如欲, 等. 百合提取物对胃癌细胞SGC-7901增殖和凋亡的影响 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2018, 16(1): 8-13, 113.
- [9] 徐茜, 徐斐然, 陈琳, 等. 薏米多酚对HepG2细胞中抗氧化酶活性的影响 [J]. 食品科技, 2018, 43(10): 278-284.
- [10] 王立峰, 陈静宜, 谢慧慧, 等. 薏米多酚细胞抗氧化及HepG2细胞毒性和抗增殖作用 [J]. 中国农业科学, 2013, 46(14): 2990-3002.
- [11] 李晋, 徐尚福, 殷国海, 等. 红枣多糖对人肝癌HepG2细胞的抑制作用 [J]. 贵州医药, 2014, 38(6): 506-508.
- [12] 王菲, 于书佳, 王常青, 等. 酶解小黑豆乳清多肽抗肿瘤作用的研究 [J]. 食品工业科技, 2013, 34(16): 347-350.
- [13] 张杰, 刘笑, 俞伟男, 等. 活性乳清蛋白对胰腺癌荷瘤鼠的营养治疗效果研究 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2017, 4(3): 280-285.
- [14] 田宏, 王南平, 吴文惠, 等. 螺旋藻提取物的抗氧化抗肿瘤活性作用特性 [J]. 水产科技情报, 2017, 44(2): 73-77.
- [15] 吕小华, 陈科, 陈文青, 等. 螺旋藻多糖对免疫低下小鼠的免疫调节作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(19): 1617-1621.
- [16] 于晓红, 李书丹, 阚洪敏, 等. 红树莓原液对免疫抑制小鼠脏器指数及血清IFN- γ 、IL-4水平的影响 [J]. 天津中医药, 2015, 32(3): 173-175.
- [17] 杨颖, 李汾. 百合中性多糖对5-FU增效减毒作用及其对体外对肿瘤细胞的抑制作用 [J]. 延安大学学报(医学科学版), 2013, 11(2): 8-11.
- [18] 李汾, 袁秉祥, 弥曼, 等. 纯化百合多糖抗肿瘤作用和对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(2): 188-189.
- [19] 李珊, 吴海, 申可佳, 等. 薏米黄酒对机体免疫及肠道功能的

- 调节作用研究 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11 (12): 2251-2253, 2257.
- [20] 王菲, 王常青, 樊迎, 等. 不同处理条件小黑豆乳清蛋白的抗肿瘤作用 [J]. 食品科学, 2013, 34 (3): 267-270.
- [21] RASOLZDEH S, FATAHALIHA M H, HOSSEINI M, et al. Recombinant LPG3 stimulates IFN- γ and TNF- α secretion by human NK cells [J]. Iranian Journal of Parasitology, 2015, 10 (4): 554-560.
- [22] JEWETT A, KOS J, FONG Y, et al. NK cells shape pancreatic and oral tumor microenvironments, role in inhibition of tumor growth and metastasis [J]. seminars in cancer biology, 2018, 10 (53): 178-188.
- [23] BRUNO A, MORTARA L, BACI D, et al. Myeloid derived suppressor cells interactions with natural killer cells and pro-angiogenic activities: roles in tumor progression [J]. Frontiers in Immunology, 2019, 4 (180): 771.
- [24] NIELSEN C H, BALACHANDRAN P, CHRISTENSEN O, et al. Enhancement of natural killer cell activity in healthy subjects by Immulina[®], a *Spirulina* extract enriched for Braun-type lipoproteins [J]. Planta Med, 2010, 76 (16): 1802-1808.
- [25] AKAO Y, EBIHARA T, MASUDA H, et al. Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered *Spirulina* extract in mice [J]. Cancer Science, 2010, 100 (8): 1494-1501.
- [26] 刘娟妮, 王雪青, 魏丹, 等. 螺旋藻多糖的积累与抗肿瘤作用的研究 [J]. 海洋通报, 2009, 28 (6): 41-45.
- [27] 董立军, 白冰瑶, 周茜, 等. 红枣浓缩汁缓解小鼠体力疲劳及调节免疫功能的研究 [J]. 食品工业科技, 2017, 38 (12): 314-318.
- [28] 季锡中, 宁青, 谈唯, 等. 复方蛹虫草制剂对 C57BL/6 荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18 (15): 227-230.
- [29] CURTALE G, CITARELLA F, CARISSIMI C, et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes [J]. Blood, 2010, 115 (2): 265-273.
- [30] WILLIAMS M A, TYZNIK A J, BEVAN M J. Interleukin-2 signals during priming are required for secondary expansion of CD8⁺ memory T cells [J]. Nature, 2006, 441 (7095): 890-893.
- [31] 苏晓兰, 魏茹涵, 魏玮, 等. 温肾健脾法对腹泻型肠易激综合征大鼠血清 T 细胞亚群表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35 (4): 457-460.
- [32] GRUENER N H, LECHNER F, JUNG M C, et al. Sustained dysfunction of antiviral CD8⁺T lymphocytes after infection with hepatitis C virus [J]. Journal of virology, 2001, 75 (12): 5550-5558.

收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-07-12 本文编辑: 姜申

(上接第 1000 页)

- miRNA-29b 和 caspase-3 的影响 [J]. 中医药导报, 2016, 22 (6): 28-31.
- [10] 陈忻, 赵晖, 张楠, 等. 黄芩苷对小鼠免疫性肝损伤的保护作用 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22 (3): 39-40.
- [11] 戴建义, 苏菲菲, 杨守峰, 等. 复治结核病患者外周血淋巴细胞亚群变化及临床意义 [J]. 上海预防医学, 2014, 26 (4): 180-181.
- [12] 肖红侠, 张喜霞, 邵世峰, 等. 黄芩苷对结核分枝杆菌抑菌作用的研究 [J]. 临床检验杂志, 2017, 35 (4): 291-292.
- [13] FU S, XU L, LI S, et al. Baicalin suppresses NLRP3 inflammasome and nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling during *Haemophilus parasuis* infection [J]. Veterinary Research, 2016, 47 (1): 80.
- [14] LIU X, LIU C. Baicalin ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive behavior: Involving e inhibition of NLRP3 inflammasome activation in rat prefrontal cortex [J]. International Immunopharmacology, 2017, 48: 30-34.
- [15] HE X W, YU D, LI W L, et al. Anti-atherosclerotic potential of baicalin mediated by promoting cholesterol efflux from macrophages via the PPAR γ -LXR α -ABCA1/ABCG1 pathway [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016, 83: 257-264.
- [16] KUMAR R, SAHU S K, KUMAR M, et al. MicroRNA 17-5p regulates autophagy in *Mycobacterium tuberculosis*-infected macrophages by targeting Mcl-1 and STAT3 [J]. Cellular Microbiology, 2016, 18 (5): 679-691.
- [17] KALAM H, FONTANA M F, KUMAR D. Alternate splicing of transcripts shape macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Plos Pathogens, 2017, 13 (3): e1006236.
- [18] BOUTTIER M, LAPERRIERE D, MEMARI B, et al. Alu repeats as transcriptional regulatory platforms in macrophage responses to *M. tuberculosis* infection [J]. Nucleic Acids Research, 2016, 44 (22): 10571-10587.
- [19] BERG R D, STEVEN L, O' SULLIVAN M P, et al. Lysosomal disorders drive susceptibility to tuberculosis by compromising macrophage migration [J]. Cell, 2016, 165 (1): 139-152.
- [20] BRACE P T, TEZERA L B, BIELECKA M K, et al. *Mycobacterium tuberculosis* subverts negative regulatory pathways in human macrophages to drive immunopathology [J]. Plos Pathogens, 2017, 13 (6): e1006367.

收稿日期: 2019-02-19 修回日期: 2019-07-25 本文编辑: 徐文璐