

复方扶芳藤合剂对环磷酰胺诱导小鼠免疫抑制的改善作用

刘丽娜^{1,2}, 沈余芳^{1,2}, 王琴琴², 肖琳钰^{2,3,4}, 刘璟钰^{1,2}, 莫君妮^{1,2}, 苑仁祎坤^{1,2},
高红伟^{1,2}, 肖 健^{3,5,6*}
(1. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200; 2. 中药壮瑶药创新药物教育部工程研究中心, 广西 南宁 530200; 3. 广西高发传染病中西医结合转化医学重点实验室, 广西 南宁 530001; 4. 广西中医药大学基础医学院, 广西 南宁 530200; 5. 广西壮族自治区桂产道地药材高值化利用工程研究中心, 广西 南宁 530200; 6. 特色中药民族药广西高校工程研究中心, 广西 南宁 530200)

摘要: **目的** 探讨复方扶芳藤合剂 (CFM) 对环磷酰胺 (CTX) 诱导免疫抑制小鼠的改善作用。**方法** 48 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为空白组、模型组、盐酸左旋咪唑组 (40 mg/kg) 及 CFM 低、中、高剂量组 (3.75、7.5、15 g/kg), 每组 8 只, 灌胃给药, 每天 1 次, 连续 14 d。给药第 5~7 天, 空白组腹腔注射生理盐水, 其余各组腹腔注射 80 mg/kg CTX。末次给药 24 h 后取材, 计算胸腺、脾脏指数, HE 染色观察脾脏组织病理变化, ELISA 法检测血清 IL-2、IL-6、IgG 水平, 流式细胞术检测脾脏 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞水平与 CD86⁺、CD206⁺巨噬细胞水平, 免疫组化法检测脾脏 CD4、CD8、F4/80 表达。**结果** CFM 可改善 CTX 诱导的小鼠体质量降低, 增加胸腺质量与指数, 改善 CTX 所致脾脏免疫细胞群损伤, 提高血清 IL-2、IL-6、IgG 水平, 增加脾脏 CD45⁺CD3⁺T 淋巴细胞、F4/80⁺CD11b⁺巨噬细胞水平及 CD4、CD8、F4/80 表达。**结论** CFM 能通过调节免疫细胞、促进免疫系统重建、增强抗炎和组织修复功能, 改善 CTX 诱导的小鼠免疫抑制状态。

关键词: 复方扶芳藤合剂; 环磷酰胺; 免疫抑制; T 淋巴细胞; 巨噬细胞

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2025)10-3249-08
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.011

Ameliorative effects of Compound Fufangteng Mixture on cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice

LIU Li-na^{1,2}, SHEN Yu-fang^{1,2}, WANG Qin-qin², XIAO Lin-yu^{2,3,4}, LIU Jing-yu^{1,2},
MO Jun-ni^{1,2}, YUAN Ren-yi-kun^{1,2}, GAO Hong-wei^{1,2}, XIAO Jian^{3,5,6*}
(1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Ministry of Education Research Center for Innovative Engineering of Traditional Chinese Zhuang Yao Medicines, Nanning 530200, China; 3. Guangxi Key Laboratory of Translational Medicine for Treating High-Incidence Infectious Diseases with Integrative Medicine, Nanning 530001, China; 4. College of Basic Medical Sciences, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 5. Guangxi Zhuang Autonomous Regional Engineering Research Center for High-value Utilization of Guangxi-produced Authentic Medicinal Herbs, Nanning 530200, China; 6. Engineering Research Center for Characteristic Traditional Chinese Medicines/Ethnic Medicines in Colleges and Universities of Guangxi, Nanning 530200, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the ameliorative effects of Compound Fufangteng Mixture (CFM) on cyclophosphamide (CTX) -induced immunosuppression in mice. **METHODS** Forty-eight male C57BL/6J mice were randomly divided into the blank control group, the model group, the levamisole hydrochloride group (40 mg/kg) and the low-dose, medium-dose and high-dose CFM groups (3.75, 7.5, 10 g/kg), with 8 mice in each group, and given respective intervention orally once daily for 14 days. On the 5th to 7th day of administration, with the blank control group given normal saline intraperitoneally, the other groups underwent intraperitoneal CTX

收稿日期: 2024-11-28
基金项目: 国家自然科学基金项目 (81860780, 82460863); 广西自然科学基金项目 (2020GXNSFAA297162)
作者简介: 刘丽娜 (2000—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药理学。Tel: 15678646986, E-mail: 15678646986@163.com
* 通信作者: 肖 健 (1971—), 男, 博士, 教授, 从事抗感染免疫、免疫调节研究。Tel: (0771) 4733793, E-mail: 78782133@qq.com

injections (80 mg/kg). 24 hours after the last administration, organ indices of thymus and spleen were calculated; splenic histopathological alterations were assessed by HE staining; serum levels of IL-2, IL-6 and IgG were quantified using ELISA; splenic CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes, alongside CD86⁺ and CD206⁺ macrophages populations were analyzed by flow cytometry; and splenic expression of CD4, CD8 and F4/80 was evaluated by immunohistochemical staining. **RESULTS** In CTX-treated mice, CFM administration mitigated body weight loss; enhanced thymus weight and thymic index; ameliorated splenic immune cell populations, elevated serum levels of cytokines IL-2, IL-6 and IgG in serum; and upregulated splenic levels of CD45⁺CD3⁺ T lymphocytes and F4/80⁺CD11b⁺ macrophages, alongside increasing the expression of CD4, CD8 and F4/80 surface markers. **CONCLUSION** CFM alleviates CTX- induced immunosuppression state in mice by modulating immune cells, restoring immune function and enhancing anti-inflammatory and tissue repair capabilities. **KEY WORDS:** Compound Fufangteng Mixture; cyclophosphamide; immunosuppression; T lymphocytes; macrophages

环磷酰胺 (cyclophosphamide, CTX) 作为烷化剂, 广泛应用于治疗多种癌症和自身免疫性疾病, 如淋巴瘤^[1]、结肠癌^[2]、系统性红斑狼疮^[3]等, 但由于免疫抑制、氧化应激等不良影响^[4], 限制了其临床应用。免疫抑制是一种暂时或永久性的免疫功能障碍状态, 由于免疫系统受到破坏, 使机体对病原体更敏感^[5]。中药在免疫调节方面中的应用积累了丰富的理论基础、实践经验^[6], 黄酮类、多糖类、苷类、生物碱类等成分具有增强机体免疫功能、减轻病毒对机体损害等免疫调节作用^[7-8]。

复方扶芳藤合剂 (Compound Fufangteng Mixture, CFM) 是由广西中医药大学制药厂根据中医理论结合 30 年临床经验, 自主研发的中药 (壮药) 复方制剂, 也是广西壮族自治区特色中成药^[9], 在 2000 年就已经收录于《中国药典》^[10]。它由扶芳藤、黄芪和红参 3 味中药组成, 具有益气健脾、养血补心功效, 用于气血不足、心脾两虚症^[11], 对 CTX 诱导免疫抑制小鼠的免疫功能具有调节作用^[12], 但其机制仍需进一步研究。基于此, 本研究分析 CFM 对 CTX 诱导免疫抑制小鼠脾脏中 T 细胞、巨噬细胞表达的影响, 并探讨该方作用机制。

1 材料

1.1 动物 48 只 SPF 级 C57BL/6J 雄性小鼠, 体质量 (20±2) g, 购自广东维通利华实验动物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (粤) 2022-0063], 饲养于广西中医药大学 SPF 级环境 [实验动物使用许可证号 SYXK (桂) 2024-0004], 温度 18~24 ℃, 相对湿度 40%~50%, 实验期间自由进食饮水, 昼夜节律正常。动物实验经广西中医药大学动物实验伦理审查委员会批准 (伦理批准号 DW20241029-SY42)。

1.2 试剂与药物 复方扶芳藤合剂 (国药准字 Z45021781) 由广西中医药大学附属百年乐药厂提供。注射用 CTX (江苏恒瑞医药股份有限公司, 批号 24043025); 盐酸左旋咪唑 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 货号 L118865); 注射用生理盐水 (辰欣药业股份有限公司, 批号 E24031527)。IL-2、IL-6、IgG ELISA 检测试剂盒 (上海科兴商贸有限公司, 货号 F2698-A、F2163-A、F2132-A、F205-A); 流式抗体 CD45、CD3、CD8、F4/80、CD86 (美国 BD 公司, 批号 3275276、2010898、2175236、2251487、2146340); 流式抗体 CD4、CD11b、CD206、CD16/CD32 (美国赛默飞公司, 批号 2514080、2394478、2534098、2823857)。

1.3 仪器 ME204E 电子天平 [万分之一, 梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司]; 5425R 低温高速离心机 (德国 Eppendorf 公司); FACSMelody 流式细胞仪 [碧迪医疗器械 (上海) 有限公司]。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 小鼠随机分为空白组、模型组、盐酸左旋咪唑组 (40 mg/kg)^[13] 及 CFM 低、中、高剂量组 (3.75、7.5、15 g/kg)^[12], 每组 8 只, CFM 各剂量组小鼠灌胃相应剂量药物, 空白组、模型组小鼠灌胃等量生理盐水, 盐酸左旋咪唑组小鼠灌胃 40 mg/kg 药物, 每天 1 次, 连续 14 d。给药第 5~7 天, 空白组腹腔注射生理盐水, 其余各组腹腔注射 80 mg/kg CTX^[14], 末次给药 24 h 后取材。

2.2 体质量及脾脏、胸腺指数测定 各组小鼠称定质量, 摘眼球取血。取胸腺和脾脏, 称定质量, 计算两者指数。

2.3 ELISA 法检测血清 IL-2、IL-6、IgG 水平 小鼠血液室温静置 2 h, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离

得到血清，采用 ELISA 试剂盒检测细胞因子 IL-2、IL-6 和免疫球蛋白 IgG 水平。

2.4 流式细胞术检测脾脏 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞水平和 CD86⁺、CD206⁺ 巨噬细胞水平 将小鼠脾脏制成单个核细胞悬液，加红细胞裂解液去除红细胞，离心计数，依次加入 Fixable Viability Stain、CD16/CD32 抗体、相应荧光抗体（含 T 细胞、巨噬细胞标记抗体），4℃ 避光孵育，每次孵育后均终止染色，离心，弃上清，重悬细胞，采用流式细胞仪检测。

2.5 HE 染色观察脾脏组织病理变化 将小鼠脾脏组织固定在 4% 多聚甲醛中，经脱水、石蜡包埋、切片后进行 HE 染色，在显微镜下观察并拍照，分析结构变化。

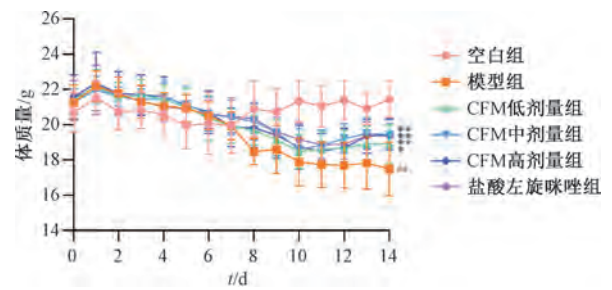
2.6 免疫组化法检测脾脏组织 CD4、CD8、F4/80 表达 小鼠脾脏切片经脱蜡、水化、冲洗、抗原修复后加封闭液封闭，加一抗，4℃ 过夜孵育，PBS 洗涤，加二抗孵育，洗涤，显色，封片，待干燥后在显微镜下观察。

2.7 统计学分析 通过 GraphPad Prism 9.5.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 CFM 对免疫抑制小鼠体质量的影响 如图 1 所示，给予 CTX 3 d 后，模型组、CFM 各剂量组、

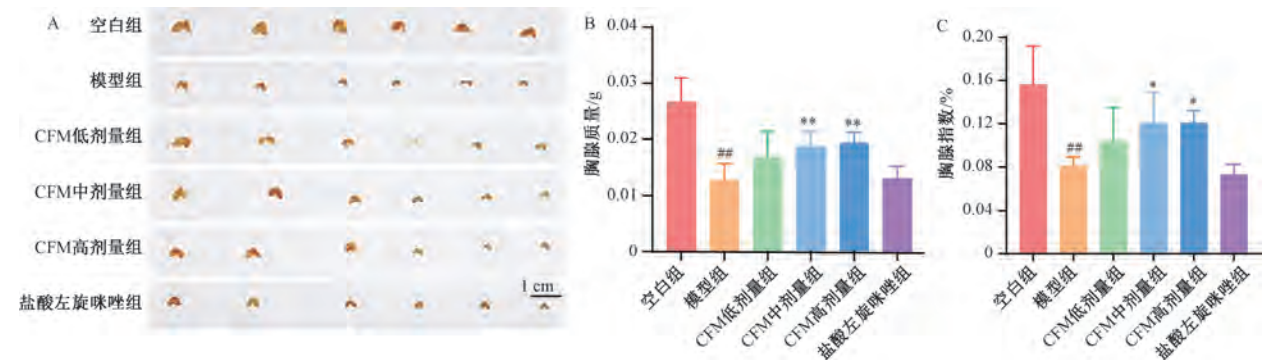
盐酸左旋咪唑组小鼠体质量持续下降；10 d 后模型组小鼠体质量仍下降，CFM 各剂量组、盐酸左旋咪唑组小鼠体质量开始上升；14 d 后，模型组小鼠体质量较空白组降低 ($P < 0.01$)，CFM 各剂量组、盐酸左旋咪唑组小鼠体质量较模型组升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，表明 CFM 可改善 CTX 诱导的小鼠体质量下降情况。



注：与空白组比较， $^{##}P < 0.01$ ；与模型组比较， $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ 。

图 1 CFM 对免疫抑制小鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)
Fig. 1 Effect of CFM on body weight of immunosuppressed mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3.2 CFM 对免疫抑制小鼠胸腺的影响 与空白组比较，模型组小鼠胸腺明显萎缩；给药后，CFM 各剂量组、盐酸左旋咪唑组小鼠胸腺萎缩情况得到改善，见图 2A。与空白组比较，模型组小鼠胸腺质量、指数降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，CFM 中、高剂量组小鼠胸腺质量、指数升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见图 2B~2C。结果表明，CFM 能改善胸腺免疫功能，恢复 CTX 诱导小鼠免疫抑制。

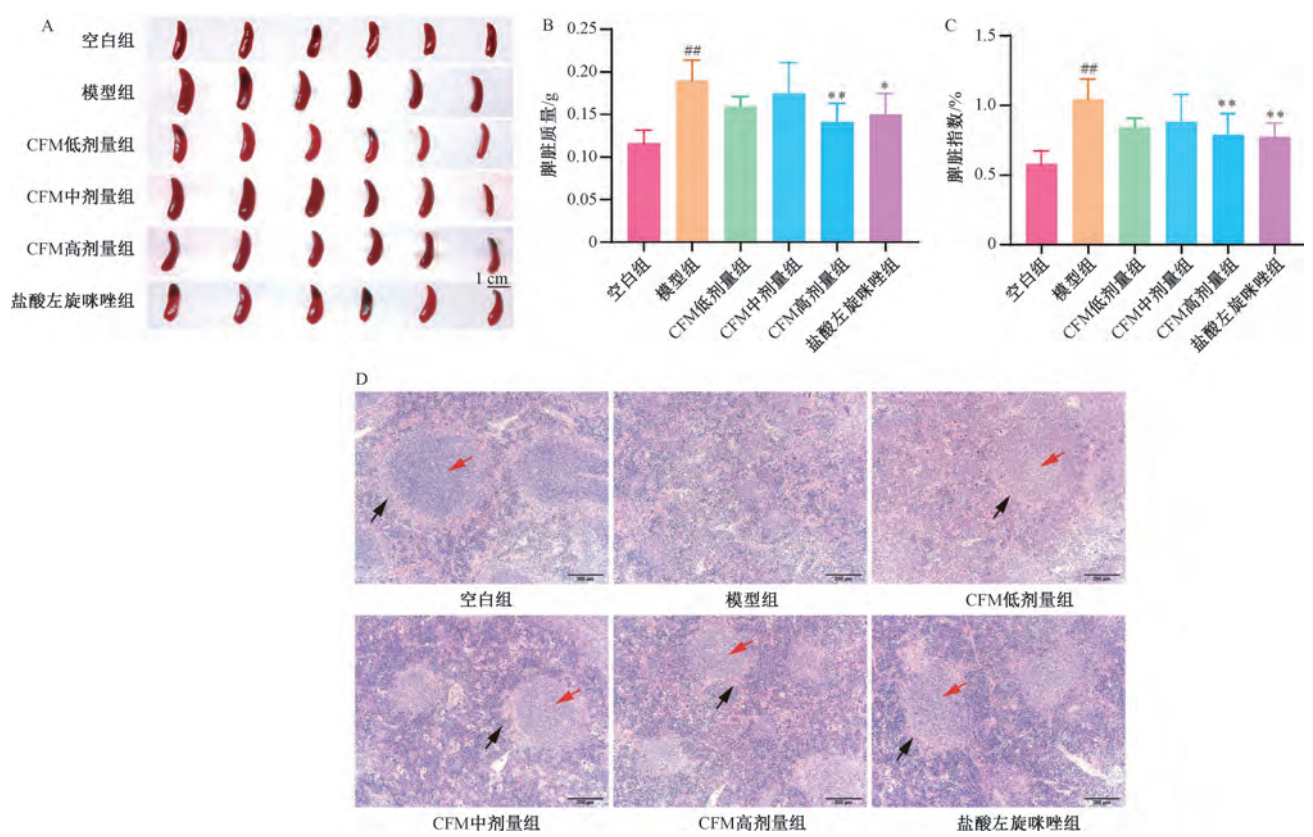


注：A 为小鼠胸腺外观，B 为小鼠胸腺质量，C 为小鼠胸腺指数。与空白组比较， $^{##}P < 0.01$ ；与模型组比较， $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$ 。

图 2 CFM 对免疫抑制小鼠胸腺的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)
Fig. 2 Effect of CFM on thymus in immunosuppressed mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

3.3 CFM 对免疫抑制小鼠脾脏的影响 与空白组比较，模型组小鼠脾脏明显肿大；给药后，CFM 各剂量组、盐酸左旋咪唑组小鼠脾脏肿大减轻，见图 3A。与空白组比较，模型组小鼠脾脏质量、指数升高 ($P < 0.01$)；与模型组比较，CFM 高剂量

组、左旋咪唑组小鼠脾脏质量、指数降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)，见图 3B~3C。HE 染色显示，模型组小鼠红、白髓区域杂乱，白髓边界不清，淋巴细胞稀疏，细胞间隙变大；CFM 给药后脾脏结构有所改善，见图 3D。结果表明，CFM 可改善 CTX



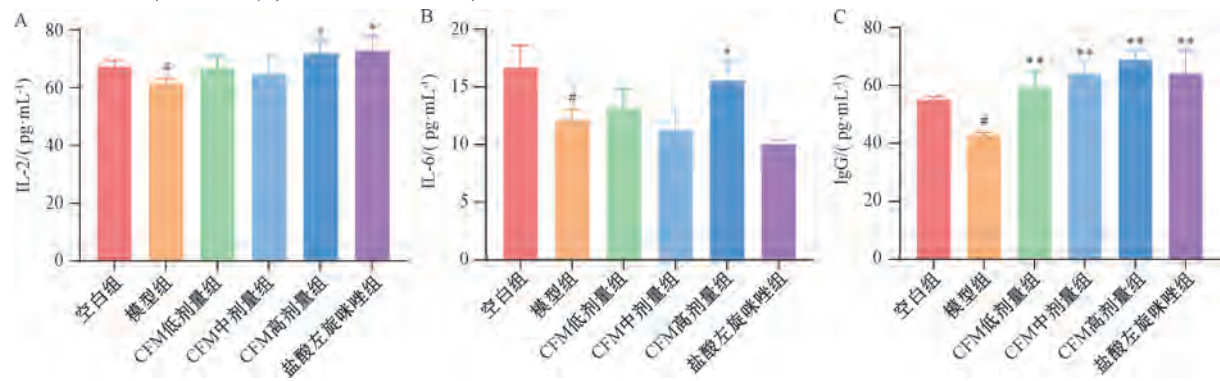
注：A 为小鼠脾脏外观，B 为小鼠脾脏质量，C 为小鼠脾脏指数，D 为各组小鼠脾脏 HE 染色。红色箭头指向红、白髓区域，黑色箭头指向白髓边界。与空白组比较，^{##} $P<0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 3 CFM 对免疫抑制小鼠脾脏的影响 (100×, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Fig. 3 Effect of CFM on spleen of immunosuppressed mice (100×, $\bar{x}\pm s$, $n=6$)

诱导的脾脏损伤，恢复小鼠免疫功能。

3.4 CFM 对免疫抑制小鼠血清 IL-2、IL-6、IgG 水平的影响 与空白组比较，模型组 IL-2、IL-6、IgG 水平降低 ($P<0.05$)；与模型组比较，CFM 高剂量组 IL-2、IL-6 水平升高 ($P<0.05$)，CFM 各剂量组、盐酸左旋咪唑组 IgG 水平升高 ($P<0.01$)，见图 4。



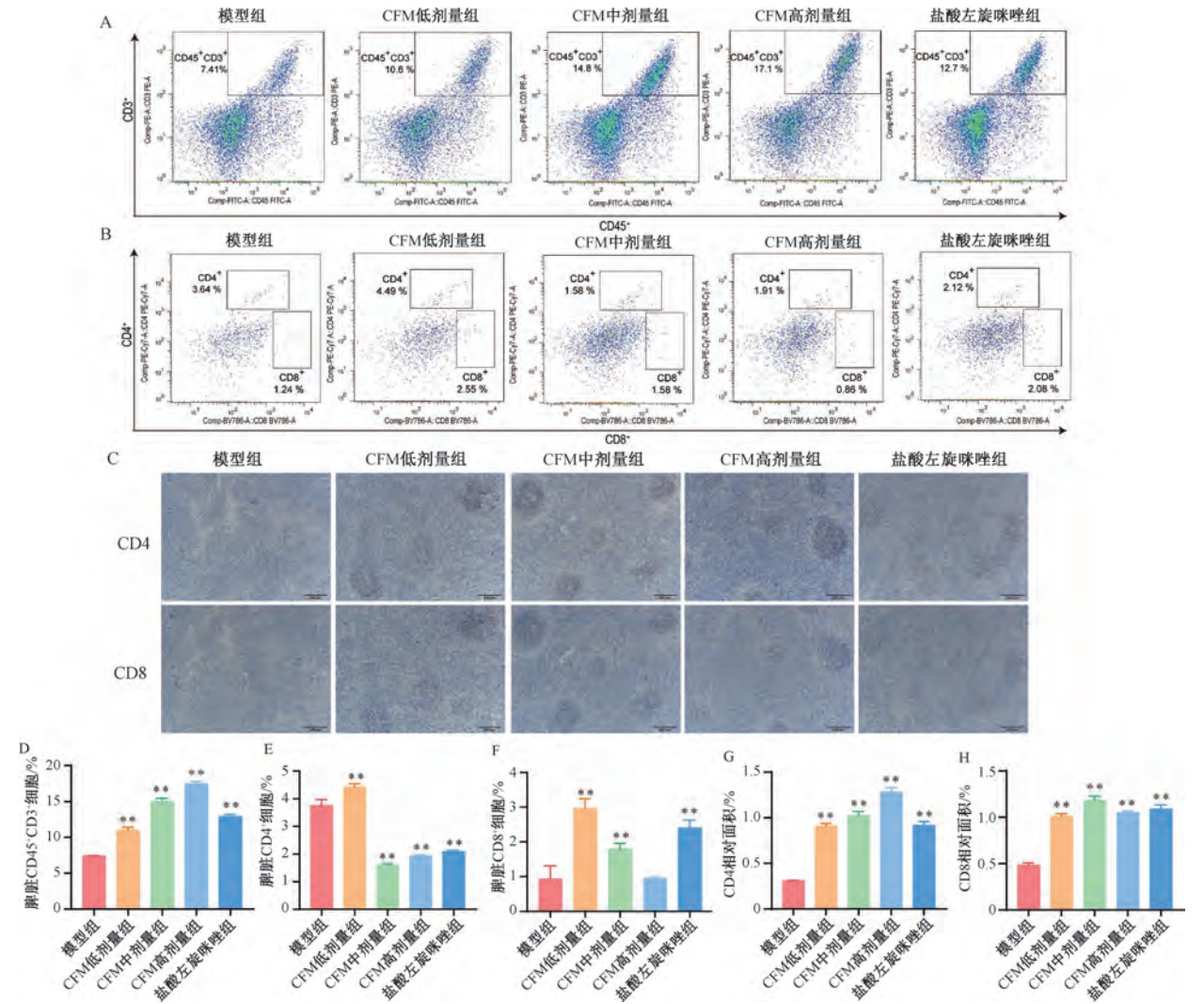
注：A~C 分别为小鼠血清 IL-2、IL-6、IgG 水平。与空白组比较，[#] $P<0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P<0.05$ ，^{**} $P<0.01$ 。

图 4 CFM 对免疫抑制小鼠血清 IL-2、IL-6、IgG 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

Fig. 4 Effects of CFM on serum IL-2, IL-6 and IgG levels in immunosuppressed mice ($\bar{x}\pm s$, $n=5$)

3.5 CFM 对免疫抑制小鼠脾脏中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞水平的影响 与模型组比较，CFM 各剂量组、盐酸左旋咪唑组 CD45⁺CD3⁺T 细胞水平升高 ($P<0.01$)，CD4、CD8 表达升高 ($P<0.01$)，CFM 低剂量组 CD4⁺ 细胞水平升高 ($P<0.01$)，CFM 低、中剂量组和盐酸左旋咪唑组 CD8⁺T 细胞

水平升高 ($P<0.01$), 见图 5。结果表明, CFM 能 促进 T 细胞的分化和增殖, 增强 T 细胞对抗原的 响应能力, 改善 CTX 导致的免疫抑制效应。



注: A~B 分别为小鼠脾脏 CD45⁺CD3⁺T 细胞、CD4⁺及 CD8⁺T 细胞染色流式图, C 为小鼠脾脏 CD4、CD8 免疫组化染色, D~H 分别为小鼠脾脏 CD45⁺CD3⁺T 细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞水平及 CD4、CD8 表达。与模型组比较, ** $P<0.01$ 。

图 5 CFM 对免疫抑制小鼠脾脏中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞水平的影响 (100×, $\bar{x}\pm s$, $n=3$)

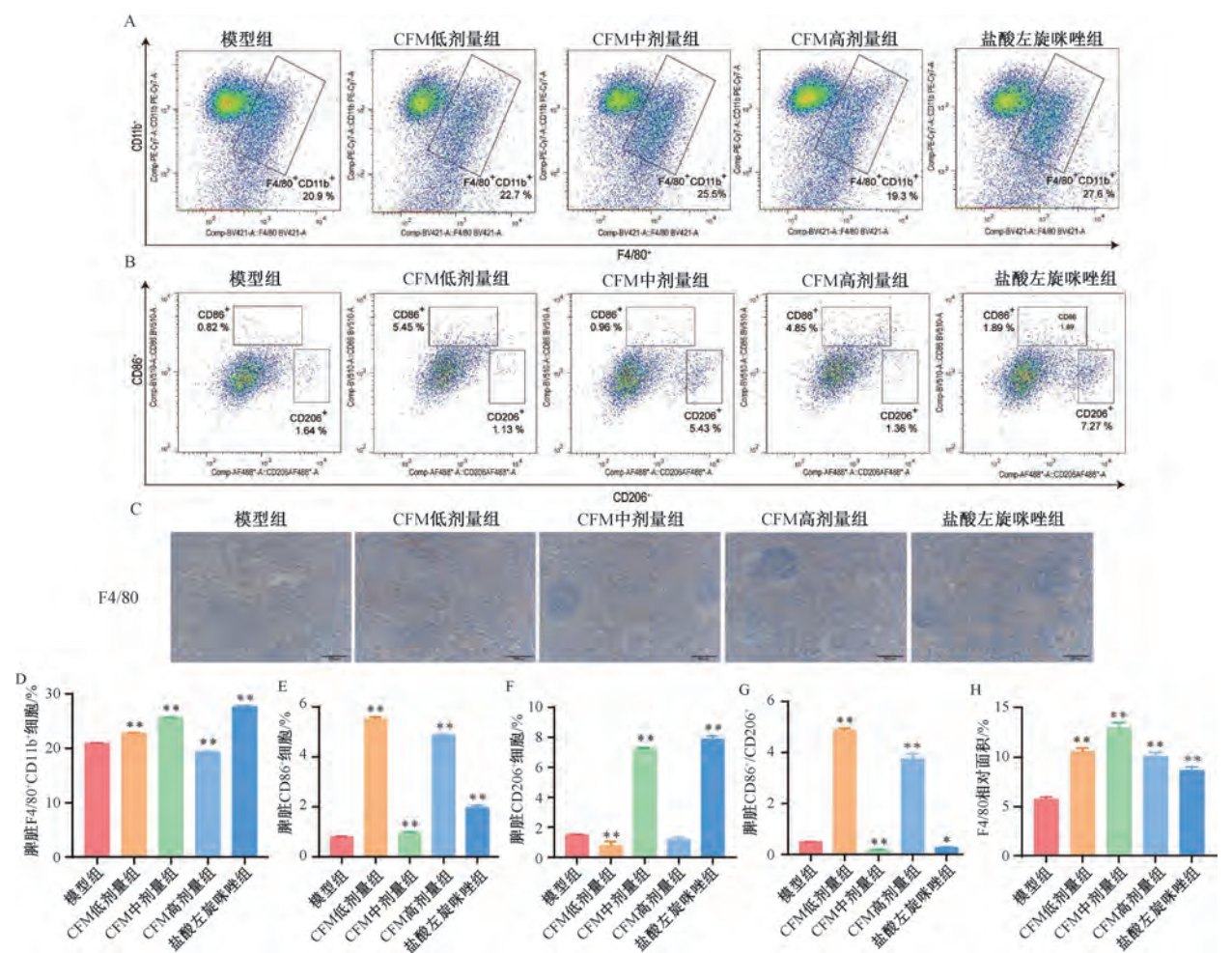
Fig. 5 Effects of CFM on splenic CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocyte levels of immunosuppressed mice (100×, $\bar{x}\pm s$, $n=3$)

3.6 CFM 对免疫抑制小鼠脾脏 CD86⁺、CD206⁺巨噬细胞水平的影响 与模型组比较, CFM 低、中剂量组和盐酸左旋咪唑组 F4/80⁺CD11b⁺细胞水平升高 ($P<0.01$), CFM 各剂量组、盐酸左旋咪唑组 CD86⁺细胞水平、F4/80 表达升高 ($P<0.01$), CFM 中剂量组、盐酸左旋咪唑组 CD206⁺细胞水平升高 ($P<0.01$), CFM 低、高剂量组 CD86⁺/CD206⁺比值升高 ($P<0.01$), 见图 6。结果表明, CFM 不仅激活了抗原递呈细胞, 还能促进 M1 型巨噬细胞活性, 增强免疫反应, 提示它对 CTX 诱导免疫抑制小鼠具有免疫调节、保护作用, 既促进了免疫反应的恢复, 又减少了免疫系统过度反应导致

的炎症性损伤。

4 讨论

CTX 作为烷化剂, 常用于肿瘤、癌症的治疗, 但其免疫抑制的毒副作用亟待解决^[15], 近年来虽有生物制剂利妥昔单抗^[16]、免疫调节剂沙利度胺和来氟米特^[17-18], 但临床应用不足^[19]。中药因不良反应少、可联合增效减毒、整体调理的优势逐渐受到关注, 如黄芪有增强 T、B 细胞功能的潜力^[20], 在改善 CTX 引起的免疫抑制方面展现出独特优势。复方扶芳藤合剂由扶芳藤、黄芪和红参 3 味中药组成, 具有益气健脾、养血补心、活血通络等功效, 有着免疫调节作用^[21]。本研究以 CTX 构



注：A~B 分别为小鼠脾脏 F4/80⁺CD11b⁺巨噬细胞、CD86⁺及 CD206⁺巨噬细胞染色流式图，C 为小鼠脾脏 F4/80 免疫组化染色，D~H 分别为小鼠脾脏 F4/80⁺CD11b⁺巨噬细胞、CD86⁺巨噬细胞、CD206⁺巨噬细胞水平、CD86⁺/CD206⁺比值及 F4/80 表达。与模型组比较，* P < 0.05，** P < 0.01。

图 6 CFM 对免疫抑制小鼠脾脏 CD86⁺、CD206⁺巨噬细胞水平的影响 (100×, $\bar{x} \pm s$, n=3)
Fig. 6 Effects of CFM on splenic levels of CD86⁺ and CD206⁺ macrophages in immunosuppressed mice(100×, $\bar{x} \pm s$, n=3)

建免疫抑制小鼠模型，从 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和 CD86⁺、CD206⁺巨噬细胞水平进一步探讨 CFM 调节机体免疫的作用及其机制。

脾脏和胸腺是 2 个重要的免疫器官，两者指数可很好地反映免疫功能和预后^[22]。本研究结果显示，给予 CFM 后小鼠胸腺和脾脏外观、质量、指数均呈现显著的恢复趋势，并且脾脏内部结构也得到了明显改善。由此可见，CFM 在一定程度上对 CTX 所导致的脾脏损伤起到了积极的改善作用，并且有助于恢复胸腺、脾脏的免疫功能。

T 细胞是免疫系统中关键的免疫细胞，在免疫应答及调节中起到重要作用。CD3⁺T 细胞水平体现 T 淋巴细胞总量，CD4⁺T 和 CD8⁺T 作为其亚群，是细胞免疫的重要效应细胞^[23]。IL-2、IL-6 可促进 T 淋巴细胞等免疫细胞增殖和分化，具有多种

免疫增强作用^[24]。本研究结果显示，CTX 导致小鼠血清中 IL-2、IL-6 水平降低；给予 CFM 后 IL-2、IL-6 水平升高，并且小鼠脾脏中 CD45⁺ CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞数量增加，脾脏 CD4、CD8 表达提高，表明 CFM 能调节细胞因子水平，逆转 CTX 对 T 淋巴细胞的抑制作用，从而改善 CTX 诱导小鼠的免疫抑制。IgG 是血液中水平最高的免疫球蛋白，可反映体液免疫状态^[25]。本研究结果显示，CFM 可有效提高血清中免疫球蛋白 IgG 水平，可能通过促进免疫球蛋白的分泌来提高体液免疫水平。

巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分，它来源于骨髓单核细胞，进一步分化为 1 型促炎 (M1) 亚型和 2 型抗炎 (M2) 亚型^[26]，活化的 M1 巨噬细胞增强其抗原呈递能力，分泌的趋化因

子能激活 T 细胞，在正常情况下，M2 和 M1 处于动态平衡状态，并维持先天免疫反应的有效运作^[27]。本研究结果显示，与模型组比较，CFM 组 F4/80⁺CD11b⁺巨噬细胞水平及小鼠脾脏 F4/80 表达提高，而且 CD86⁺/CD206⁺巨噬细胞比例也增加，表明 CFM 能促进巨噬细胞从 M2 型极化为 M1 型，增强免疫反应和抗原呈递能力，进而改善 CTX 诱导的小鼠免疫抑制。

综上所述，复方扶芳藤合剂对 CTX 免疫抑制小鼠的体质量有提高作用，可改善免疫器官脾脏、胸腺的免疫功能，其可能机制为调节脾脏 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞和 CD86⁺、CD206⁺巨噬细胞水平。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

[1] Michot J M, Annereau M, Danu A, *et al.* High-dose cyclophosphamide for hard-to-treat patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin ’ s lymphoma, a phase II result[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(4): 281-290.

[2] Huang X M, Zhang N R, Lin X T, *et al.* Antitumor immunity of low-dose cyclophosphamide: changes in T cells and cytokines TGF-β and IL-10 in mice with colon-cancer liver metastasis[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2019, 8(1): 56-65.

[3] Sastre Martínez A D, Tróchez Ortiz M J, Zuluaga Gómez L V, *et al.* Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as the initial presentation of systemic lupus erythematosus successfully treated with cyclophosphamide[J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e51648.

[4] Emadi A, Jones R J, Brodsky R A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(11): 638-647.

[5] Liang M, Zhao Q, Liu G, *et al.* Pathogenicity of *Bordetella avium* under immunosuppression induced by *Reticuloendotheliosis* virus in specific-pathogen-free chickens[J]. *Microb Pathog*, 2013, 54: 40-45.

[6] Chen X, Nie W, Fan S, *et al.* A polysaccharide from *Sargassum fusiforme* protects against immunosuppression in cyclophosphamide-treated mice[J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(2): 1114-1119.

[7] Zhao D, Liu H, Yan C, *et al.* *Polygonatum sibiricum* saponin prevents immune dysfunction and strengthens intestinal mucosal barrier function in cyclophosphamide-induced immunosuppressed BALB/c mice[J]. *Foods*, 2024, 13(6): 934.

[8] Park Y M, Lee H Y, Shin D Y, *et al.* Augmentation of NK-cell activity and immunity by combined natural polyphenols and saccharides *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 268(Pt 2): 131908.

[9] 何天富, 陈洪涛, 陈晓艺, 等. 壮药复方扶芳藤合剂技术提升及再评价研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(18): 30-35.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2010 年版三部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 413-414.

[11] 梁谿伊, 刘 显, 肖 健. 复方扶芳藤合剂的方义分析与研究进展[J]. 大众科技, 2020, 22(8): 56-60.

[12] 丁 健, 陈 果, 李建明, 等. 复方扶芳藤合剂影响免疫抑制小鼠 CD11b⁺单核细胞 CD69 的表达[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(23): 1774-1779.

[13] Chen D, Chen G, Ding Y, *et al.* Polysaccharides from the flowers of tea (*Camellia sinensis* L.) modulate gut health and ameliorate cyclophosphamide-induced immunosuppression[J]. *J Funct Foods*, 2019, 61: 103470.

[14] 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.

[15] Zong S, Li J, Yang L, *et al.* Synergistic antitumor effect of polysaccharide from *Lachnum* sp. in combination with cyclophosphamide in hepatocellular carcinoma[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 196: 33-46.

[16] Tischer-Zimmermann S, Bonifacius A, Santamarena M M, *et al.* Reinforcement of cell-mediated immunity driven by tumor-associated Epstein-Barr virus (EBV) -specific T cells during targeted B-cell therapy with rituximab[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 878953.

[17] Kim E J, Kim J Y, Choi H Y, *et al.* Systemic immunomodulatory effects of combinatorial treatment of thalidomide and dexamethasone on T cells and other immune cells[J]. *Yonsei Med J*, 2021, 62(2): 137-148.

[18] Huang H, Ran H, Liu X, *et al.* Leflunomide ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating humoral and cellular immune responses[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 93: 107434.

[19] Chen M, Fu W, Xu H, *et al.* Pathogenic mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 70: 54-66.

[20] Tang Y, Sun Z, Wu S, *et al.* Jin-Fu-An decoction manipulation of macrophage polarization *via* β-catenin (CTNNB1) synergizes with cisplatin in lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115828.

[21] 唐红珍, 张 曼, 黄宏妙, 等. 复方扶芳藤合剂对亚急性衰老模型小鼠免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6095-6096.

[22] Xu D H, Xie H Y, Li Y L, *et al.* *Phyllanthus emblica* polysaccharide (PEP) attenuates cyclophosphamide-induced immunosuppression through microbiota-dependent or -independent regulation of immune responses[J]. *J Funct Foods*, 2024, 114: 106065.

[23] Fuster F, Vargas J I, Jensen D, *et al.* CD4/CD8 ratio as a predictor of the response to HBV vaccination in HIV-positive patients: a prospective cohort study[J]. *Vaccine*, 2016, 34(16): 1889-1895.

[24] Sobota R M, Müller P J, Khouri C, *et al.* SHPS-1/SIRP1α

contributes to interleukin-6 signalling[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(7): 1385-1391.

[25] Megha K B, Mohanan P V. Role of immunoglobulin and antibodies in disease management[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 169: 28-38.

[26] Lee S Y, Park S Y, Park H J. Immuno-enhancing effects of *Galium aparine* L. in cyclophosphamide-induced immunosuppressed animal models[J]. *Nutrients*, 2024, 16(5): 597.

[27] Chen S, Zeng J, Li R, et al. Traditional Chinese medicine in regulating macrophage polarization in immune response of inflammatory diseases[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117838.

山柰素对高尿酸血症肾病小鼠肾损伤的保护作用

李 偏¹, 叶 涛¹, 杜静芳², 姚 瑶², 申 娜^{2*}
(1. 河北工程大学临床医学院, 河北 邯郸 056000; 2. 河北工程大学附属医院, 河北 邯郸 056000)

摘要: **目的** 探究山柰素对高尿酸血症肾病 (HN) 小鼠的保护作用。**方法** 60 只昆明小鼠随机分为对照组、模型组、别嘌醇组 (5 mg/kg)、山柰酚组 (50 mg/kg) 和山柰素低、高剂量组 (25、50 mg/kg), 采用氧嗪酸钾 (300 mg/kg) 联合次黄嘌呤 (500 mg/kg) 建立高尿酸血症肾病小鼠模型, 造模及给药干预 21 d。给药结束后, 检测小鼠血清尿酸 (SUA)、血清肌酐 (SCr)、24 h 尿蛋白 (24 h UTP)、肝脏黄嘌呤氧化酶 (XOD) 水平, HE 染色和 Masson 染色观察肾组织病理变化, TUNEL 染色检测肾组织细胞凋亡情况, 免疫组化法及蛋白质免疫印迹法检测肾组织 NLRP3 炎症小体及凋亡相关蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠 SUA、SCr、24 h UTP、肝脏 XOD 活性升高 ($P<0.01$), 肾组织损伤严重, 肾间质纤维化面积与细胞凋亡率增加 ($P<0.01$), 肾组织 NLRP3、ASC、Caspase-1、cleaved-Caspase-1、pro-IL-1 β 、IL-1 β 、Caspase-3、cleaved-Caspase-3 蛋白表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较, 别嘌醇组、山柰酚组、山柰素各剂量组小鼠 SUA、SCr、24 h UTP 及肝脏 XOD 活性降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 肾脏病理损伤改善, 肾间质纤维化面积和肾组织细胞凋亡率降低 ($P<0.01$), 肾组织 NLRP3、ASC、Caspase-1、cleaved-Caspase-1、pro-IL-1 β 、IL-1 β 、Caspase-3、cleaved-Caspase-3 蛋白表达降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 山柰素能有效改善 HN 小鼠肾功能, 减轻肾脏炎症和纤维化, 减少肾组织细胞凋亡, 其机制可能是通过抑制肝脏 XOD 活性减少尿酸合成, 并抑制 NLRP3 炎症小体活化, 从而保护肾损伤。

关键词: 山柰素; 高尿酸血症肾病; NLRP3 炎症小体; 黄嘌呤氧化酶; 细胞凋亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3256-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.012

Protective effect of kaempferide in a mouse model of hyperuricemic nephropathy

LI Pian¹, YE Tao¹, DU Jing-fang², YAO Yao², SHEN Na^{2*}
(1. School of Clinical Medicine, Hebei University of Engineering, Handan 056000, China; 2. Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan 056000, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the protective effects of kaempferide on hyperuricemic nephropathy (HN) in mice. **METHODS** Sixty Kunming mice were randomly divided into the control group, the model group, the allopurinol group (5 mg/kg), the kaempferol group (50 mg/kg), and the low-dose and high-dose kaempferide groups (25, 50 mg/kg). HN mouse models were established by administering potassium oxyzinatate (300 mg/kg) and hypoxanthine (500 mg/kg) in combination for 21 days, concurrently with the test drug. Following treatment

收稿日期: 2024-12-06
基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (20250166)
作者简介: 李 偏 (1995—), 女 (回族), 硕士生, 研究方向为高尿酸血症、高尿酸血症肾病的药物治疗。Tel: 13588158794, E-mail: anan128195@163.com
* 通信作者: 申 娜 (1982—), 女, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事风湿免疫性疾病基础、临床研究。Tel: 18031022697, E-mail: shenna1982@hebeu.edu.cn