

## 羧甲基茯苓多糖对巨噬细胞极化的影响

廖海锋<sup>1</sup>, 邓向亮<sup>1,2</sup>, 罗霞<sup>1</sup>, 周园<sup>1</sup>, 周联<sup>1\*</sup>

(1. 广州中医药大学 中药学院, 广州 510006; 2. 无限极(中国)有限公司研发中心, 广州 510665)

**[摘要]** **目的:**探讨羧甲基茯苓多糖(carboxymethylpachyman, CMP)对巨噬细胞活化、吞噬、分泌、一氧化氮(nitric oxide, NO)和炎症因子的影响。**方法:**体内实验,将 Balb/c 小鼠分为生理盐水组和 CMP 组,生理盐水组腹腔注射生理盐水, CMP 组腹腔注射 CMP 溶液 100 mg·kg<sup>-1</sup>, 5 d 后收集小鼠腹腔巨噬细胞,采用流式细胞术检测细胞吞噬功能。体外实验,将巨噬细胞 RAW264.7 分为空白组、脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)组和 CMP 低、中、高剂量组,并分别加入培养基, LPS(0.1 mg·L<sup>-1</sup>)和 CMP(400, 800, 1 600 mg·L<sup>-1</sup>)共孵育 48 h。流式细胞术检测巨噬细胞的活化标志分子 CD86 表达水平和吞噬功能,荧光显微镜观察巨噬细胞吞噬荧光微球情况。收集细胞上清液, Griess 法检测 NO 分泌水平,流式细胞微珠阵列法(cytometric bead array, CBA)检测白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10), 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的分泌水平。**结果:**体内实验结果显示,与生理盐水组比较, CMP 组巨噬细胞吞噬率和吞噬指数均显著升高( $P < 0.05$ )。体外实验结果显示,与空白组比较, CMP 各剂量组和 LPS 组巨噬细胞表达 CD86 分子水平显著升高( $P < 0.05$ ); 荧光显微镜下观察到 CMP 各剂量组和 LPS 组巨噬细胞吞噬 2 个以上荧光微球的数量明显增加,流式检测结果也表明 CMP 各剂量组和 LPS 组巨噬细胞吞噬率和吞噬指数显著升高( $P < 0.05$ ); LPS 诱导巨噬细胞分泌 NO, IL-6, IL-10, MCP-1 和 TNF, 然而 CMP 未见此效应,且 NO, MCP-1 和 TNF 分泌水平均低于空白组。**结论:** CMP 可以刺激巨噬细胞活化,增强其吞噬功能,但不能促进巨噬细胞释放 NO 和炎症因子,因此推测其促进巨噬细胞向 M2 型极化。

**[关键词]** 羧甲基茯苓多糖; 巨噬细胞; 极化; 流式细胞微珠阵列法; 白细胞介素-6; 白细胞介素-10; 单核细胞趋化蛋白-1; 肿瘤坏死因子

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)13-0122-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016130122

### Effects of Carboxymethylpachyman on Polarization of Macrophages

LIAO Hai-feng<sup>1</sup>, DENG Xiang-liang<sup>1,2</sup>, LUO Xia<sup>1</sup>, ZHOU Yuan<sup>1</sup>, ZHOU Lian<sup>1\*</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;  
2. Research & Development Center, Infinitus (China) Co. Ltd, Guangzhou 510665, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of carboxymethylpachyman (CMP) on the polarization of macrophages. **Method:** *In vivo*, Balb/c mice were injected intraperitoneally with CMP (100 mg·kg<sup>-1</sup>) as CMP group or saline solutions as control group once daily for 5 consecutive days, and phagocytosis of peritoneal macrophages were investigated. *In vitro*, RAW264.7 cells were treated with CMP (400, 800, 1 600 mg·L<sup>-1</sup>), lipopolysaccharides (LPS, 0.1 mg·L<sup>-1</sup>) and incubated for 48 h. The expression of CD86 molecule on cells was tested by flow cytometry. Fluorescent microspheres phagocytosed by RAW264.7 cells were analyzed under fluorescence microscope. Nitric oxide (NO) was detected by Griess reagent, and interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and tumor necrosis factor (TNF) were investigated by Cytometric Bead Array (CBA). **Result:** The results *in vivo* showed that both the phagocytic rate

**[收稿日期]** 20160117(005)

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

**[第一作者]** 廖海锋, 在读硕士, 从事中药免疫药理研究, Tel:020-39358221, E-mail: liaohfgz@163.com

**[通讯作者]** \* 周联, 博士, 研究员, 从事中药免疫药理与毒理研究, Tel:020-39358221, E-mail: zl@gzucm.edu.cn

and phagocytic index of peritoneal macrophages in CMP group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The results *in vitro* showed that the expression of CD86 on macrophages in CMP and LPS-treated groups were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The results by fluorescence microscope showed that the number of macrophages phagocytosing more than 2 microspheres in CMP and LPS-treated groups were more than those in the control group. Flow cytometric analysis showed that both the phagocytic rate and phagocytic index of RAW264.7 cells in CMP and LPS-treated groups were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). LPS significantly induced NO, IL-6, IL-10, MCP-1 and TNF secretions in RAW264.7 cells. On the contrary, all CMP-treated groups did not show the secretions of NO, IL-6, IL-10, MCP-1 and TNF in RAW 264.7 cells, with lower secretions of NO, MCP-1 and TNF than those in the control group. **Conclusion:** CMP can stimulate the activation and phagocytosis of macrophage, but cannot induce the production of inflammation cytokines, which suggests that CMP might promote the M2 phenotype polarization of macrophages.

[ **Key words** ] carboxymethylpachymaran; macrophage; polarization; cytometric bead array; interleukin-6; interleukin-10; monocyte chemoattractant protein-1

茯苓多糖是从中药茯苓中提取的多糖组分,经羧甲基化后,具有良好的水溶性<sup>[1]</sup>。茯苓多糖及其衍生物具有免疫调节<sup>[2]</sup>、抗氧化应激损伤<sup>[3]</sup>和抗肿瘤<sup>[4]</sup>等生物活性。巨噬细胞是茯苓多糖发挥免疫调节作用的主要靶细胞。羧甲基茯苓多糖(CMP)通过口服、静脉、皮下和腹腔注射给药均能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能<sup>[5-8]</sup>,并且有研究发现该多糖是通过 Toll 样受体 4 (Toll like Receptor 4, TLR4) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子- $\kappa$ B (p38 MAPK/NF- $\kappa$ B) 信号通路激活巨噬细胞<sup>[9]</sup>。巨噬细胞既是重要的固有免疫细胞,又作为抗原提呈细胞参与启动适应性免疫应答,在抗肿瘤,抗感染免疫、组织修复等方面发挥重要作用<sup>[10]</sup>。根据不同的激活方式,巨噬细胞又可以分为 M1 型和 M2 型,其中 M1 型巨噬细胞具有致炎作用,而 M2 型巨噬细胞具有抑炎作用,2 种类型都具有显著的吞噬功能。虽然 CMP 激活、增强巨噬细胞吞噬功能的作用已被证实,但是其对巨噬细胞极化的影响尚未清楚。因此,本研究的目的是通过考察 CMP 对巨噬细胞活化、吞噬、分泌 NO 和炎症因子的影响,探讨其对巨噬细胞极化的影响。

## 1 材料

**1.1 动物与细胞** SPF 级 Balb/c 小鼠[广东省医学实验动物中心,许可证号 SCXK(粤)2013-0002],巨噬细胞 RAW264.7 (中科院上海细胞库,目录号 TCM13),使用含 10% 胎牛血清 (Biological Industries 公司,批号 1452736) 的 RPMI-1640 培养基 (Corning 公司,批号 10040586R),置于 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养,取对数生长期细胞用于实验研究。

**1.2 试剂和仪器** 羧甲基茯苓多糖(湖南补天药

业有限公司,批号 20131101),一氧化氮检测试剂盒 (Beyotime 公司,批号 S0021), Mouse Inflammation Kit (BD 公司,批号 4301908), FluoSpheres® Carboxylate-Modified Microspheres (Life technologies 公司,批号 1081822), PE anti-mouse CD86 Antibody (BioLegend 公司,批号 B177868), Albumin Bovine V (Sigma-Aldrich 公司,批号 A-9647), RPMI-1640 培养基 (Corning 公司,批号 10040586R), Foetal Bovine Serum (Biological Industries 公司,批号 1452736), 脂多糖 (LPS, Sigma-Aldrich 公司,批号 084M4126V)。FACSCanto II 型流式细胞仪 (美国 BD 公司), ECLIPSE TE2000-S 型倒置显微镜 (日本 Nikon 公司)。

## 2 方法

**2.1 细胞吞噬功能检测** 取 Balb/c 小鼠,按体重随机分为生理盐水组和 CMP 组,每组各 8 只。生理盐水组腹腔注射生理盐水, CMP 组腹腔注射 CMP 溶液 100 mg·kg<sup>-1</sup>, 每天 1 次,连续 5 d。末次给药第 2 天,按文献[11]方法对细胞进行处理后,在荧光显微镜下观察细胞吞噬荧光微球的情况,并拍照。同时收集细胞采用流式细胞术检测吞噬荧光微球情况,计算细胞吞噬率和吞噬指数。

$$\text{吞噬率} = \frac{\text{吞噬荧光微球的细胞数}}{\text{计数的细胞总数}} \times 100\%$$

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

**2.2 细胞分组与给药** 巨噬细胞 RAW264.7 按  $5 \times 10^5$  个/孔接种于 6 孔板。细胞分为空白组 (RPMI-1640 培养基), LPS 组 (0.1 mg·L<sup>-1</sup>), CMP 低、中、高剂量组 (质量浓度分别为 400, 800, 1 600 mg·L<sup>-1</sup>), 每组设置 3 个复孔。待细胞贴壁后,加入

相应的供试品, 孵育 48 h。

**2.3 细胞活化检测** 收集 RAW264.7 细胞, PE anti-mouse CD86 流式抗体检测细胞活化比例。

**2.4 细胞上清 NO 和炎症因子检测** 参照试剂盒说明书检测细胞上清 NO 的浓度。采用 CBA 技术检测细胞上清中的白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10), 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 的浓度。

**2.5 统计学方法** 采用 SPSS 18.0 统计软件进行处理, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响 生理

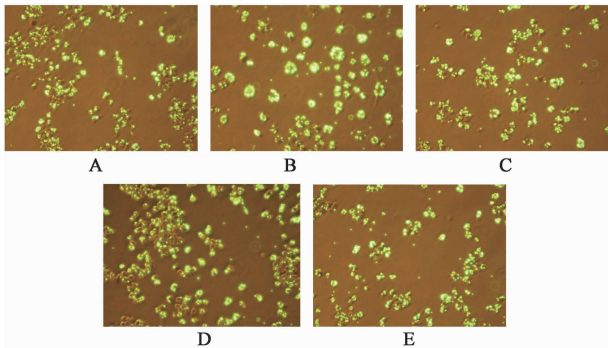
表 1 CMP 对 RAW264.7 细胞活化、吞噬功能以及分泌 NO 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Effects of CMP on activation, phagocytosis, and nitric oxide secretion in RAW264.7 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	质量浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	CD86/%	吞噬率/%	吞噬指数	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
空白	-	6.5 ± 0.2	34.1 ± 0.6	0.51 ± 0.01	4.09 ± 0.13
LPS	0.1	40.7 ± 0.3 <sup>2)</sup>	58.2 ± 0.2 <sup>2)</sup>	1.16 ± 0.01 <sup>2)</sup>	12.95 ± 0.18 <sup>2)</sup>
CMP	400	7.5 ± 0.2 <sup>1)</sup>	42.0 ± 0.4 <sup>2)</sup>	0.68 ± 0.00 <sup>2)</sup>	2.55 ± 0.20 <sup>2)</sup>
	800	8.8 ± 0.5 <sup>2)</sup>	45.2 ± 0.3 <sup>2)</sup>	0.75 ± 0.01 <sup>2)</sup>	0.36 ± 0.1 <sup>2)</sup>
	1 600	26.7 ± 0.6 <sup>2)</sup>	55.6 ± 0.5 <sup>2)</sup>	1.08 ± 0.01 <sup>2)</sup>	1.43 ± 0.64 <sup>2)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3 同)。

**3.3 对 RAW264.7 细胞吞噬功能的影响** 为了考察巨噬细胞吞噬荧光微球情况, 本研究首先采用了荧光显微镜观察细胞并拍照, 与空白组比较, LPS 组及 CMP 各剂量组吞噬多个荧光微球(图中发黄绿荧光者)的细胞数量明显增加。结果如图 1 所示。



A. 空白组; B. LPS 组; C. CMP (400  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组; D. CMP (800  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组; E. CMP (1 600  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 组

图 1 RAW264.7 细胞吞噬荧光微球 ( $\times 200$ )

Fig.1 Fluorescent microspheres phagocytosed by RAW264.7 cells ( $\times 200$ )

盐水组的吞噬率为 (20.7 ± 9.1)%, 吞噬指数为 (0.37 ± 0.18); CMP 组的吞噬率为 (34.1 ± 13.5)%, 吞噬指数为 (0.67 ± 0.37)。CMP 组的吞噬率和吞噬指数均高于生理盐水组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结果提示 CMP 很可能是直接促进巨噬细胞活化, 进而增强其吞噬功能。见表 1。

**3.2 对 RAW264.7 细胞活化的影响** 为了验证 CMP 是否能直接激活巨噬细胞, 本研究将巨噬细胞 RAW264.7 与 CMP 孵育后, 流式细胞仪检测细胞活化标志 CD86 分子的表达水平。与空白组比较, LPS 组和 CMP 各剂量组表达 CD86 分子的细胞比例显著升高, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。结果提示 CMP 可以直接刺激 RAW264.7 细胞活化。见表 1。

经流式细胞仪检测并分析后发现, 与空白组比较, LPS 组与 CMP 各剂量组巨噬细胞吞噬微球总量, 特别是吞噬 2 个以上微球的数量明显增加, 且吞噬率和吞噬指数均显著升高 ( $P < 0.01$ )。见表 1, 2。

**3.4 对 RAW264.7 细胞分泌 NO 的影响** 与空白组相比较, LPS 组 NO 水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), CMP 各剂量组巨噬细胞分泌 NO 减少 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

**3.5 对 RAW264.7 细胞分泌细胞因子的影响** 与空白组比较, LPS 组 IL-6, IL-10, MCP-1 和 TNF 分泌水平显著升高 ( $P < 0.01$ ), CMP 400, 800, 1 600  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  各剂量组 MCP-1 和 TNF 分泌水平降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 而 IL-6 和 IL-10 分泌未见明显变化。见表 3。

### 4 讨论

茯苓多糖及其衍生物 CMP 均有免疫调节活性, 例如对抗环磷酰胺诱导的淋巴细胞亚群的变化<sup>[12-13]</sup>, 可通过作用于肠道黏膜免疫系统, 活化派

表 2 CMP 对 RAW264.7 细胞吞噬不同个数微球的细胞数量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 2 Effects of CMP on number of microspheres phagocytosed by RAW264.7 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	质量浓度/mg·L <sup>-1</sup>	0	1 个	2 个	3 个	4 个	≥5 个
空白	-	6 643 ± 54	2 315 ± 43	736 ± 5	254 ± 10	89 ± 4	44 ± 10
LPS	0.1	4 214 ± 22	2 581 ± 56	1 612 ± 41	882 ± 38	465 ± 24	275 ± 12
CMP	400	5 863 ± 39	2 536 ± 62	1 057 ± 18	405 ± 21	150 ± 5	82 ± 9
	800	5 538 ± 30	2 659 ± 10	1 137 ± 15	466 ± 26	202 ± 15	96 ± 10
	1 600	4 463 ± 53	3 622 ± 43	1 486 ± 36	793 ± 12	394 ± 23	259 ± 38

表 3 CMP 对 RAW264.7 细胞分泌炎症因子的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Effects of CMP on inflammation cytokine secretion in RAW264.7 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	质量浓度/mg·L <sup>-1</sup>	IL-6	IL-10	MCP-1	TNF
空白	-	-	66.9 ± 11.8	302.3 ± 17.0	1 416.2 ± 31.5
LPS	0.1	1 140.9 ± 43.7 <sup>2)</sup>	377.3 ± 112.3 <sup>2)</sup>	4 110.1 ± 36.4 <sup>2)</sup>	7 042.1 ± 93.6 <sup>2)</sup>
CMP	400	-	47.5 ± 12.8	281.4 ± 78.2	1 225.7 ± 120.8 <sup>1)</sup>
	800	-	32.5 ± 1.3	138.4 ± 15.9 <sup>2)</sup>	250.0 ± 2.6 <sup>2)</sup>
	1 600	-	39.7 ± 4.9	214.5 ± 34.5	284.8 ± 7.6 <sup>2)</sup>

氏结 B 淋巴细胞, 调节肠道分泌型免疫球蛋白 (sIgA) 分泌<sup>[14]</sup>, 增强巨噬细胞的吞噬功能<sup>[15]</sup> 等。此外, 茯苓多糖及 CMP 经口服、皮下、静脉和腹腔注射给药均能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能<sup>[5-8, 16]</sup>, 报道显示茯苓多糖可通过 TLR4 和 p38 MAPK/NF-κB 信号通路激活巨噬细胞<sup>[9]</sup>。本研究体内实验发现 CMP 腹腔注射给药也可以显著增强小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能; 体外实验结果显示 CMP 可促进巨噬细胞 RAW264.7 表达 CD86 分子, 即可以激活 RAW264.7 细胞, 并能增强其吞噬荧光微球的能力。因此, 本研究结果与相关研究具有一致性。

巨噬细胞一旦被激活, 根据激活方式的不同可以朝着 M1 型或 M2 型极化<sup>[17]</sup>。LPS, 干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ) 和 TNF 等能够诱导巨噬细胞向 M1 型极化; 白细胞介素-4 (IL-4), 白细胞介素-13 (IL-13), IL-10, 免疫复合物和糖皮质激素等诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 而根据活化的方式可将 M2 型巨噬细胞分为 3 个亚群: M2a, M2b 和 M2c<sup>[18]</sup>。M1 型巨噬细胞高分泌 NO, TNF, IL-6, 白细胞介素-1β (IL-1β) 等炎症因子和 CCL2/MCP-1, CCL5, CXCL8 等趋化因子, 低水平分泌 IL-10, 促进炎症反应和清除微生物<sup>[19]</sup>; M2 型巨噬细胞不分泌或低水平分泌 NO 和炎症因子, 起着抑制炎症反应和组织修复的作用<sup>[18]</sup>。本研究中发现巨噬细胞经 LPS 刺激后分泌大量的 NO 和炎症因子 TNF, IL-6, MCP-1, 并且伴随 IL-10 的分泌, 符合 M1 型巨噬细胞特征, 提示

LPS 促进巨噬细胞向 M1 型极化, 结果与相关报道具有一致性。而 CMP 刺激后, 巨噬细胞低水平分泌 NO 和炎症因子 MCP-1, TNF, 不分泌 IL-6, 未见对 IL-10 分泌有影响, 基本符合 M2 型巨噬细胞特征。IL-10 是体内重要的抑炎因子, 有研究显示在 LPS 刺激 30 min 后, 机体以促炎因子的释放为主, 而在 6 ~ 8 h 后 IL-10 才达到高峰, 表明了 IL-10 在机体发生炎症反应时, 起负调节的作用<sup>[20]</sup>。虽然 M2 型巨噬细胞可以分泌高水平的 IL-10, 但是文献报道 M2 型巨噬细胞 (M2b 和 M2c 型) 分泌 IL-10 需要双信号刺激, 即免疫复合体、前列腺素、腺苷或凋亡细胞等提供的刺激信号和 TLR 激动剂提供的刺激信号, 单信号刺激则几乎不分泌 IL-10<sup>[21]</sup>。CMP 是 TLR4 的激动剂, 但在本研究中并没有免疫复合体、前列腺素、腺苷或凋亡细胞等刺激信号的存在, 因此 CMP 提供的单信号刺激并不能促进巨噬细胞分泌 IL-10。由此可以推测, CMP 促进巨噬细胞向 M2 型极化。

综上所述, CMP 可以直接激活巨噬细胞并增强其吞噬功能, 但是不能促进巨噬细胞分泌高水平的 NO 和炎症因子, 符合 M2 型巨噬细胞特征, 推测其促进巨噬细胞向 M2 型极化。

[参考文献]

[1] Wang Y, Mo Q, Li Z, et al. Effects of degree of carboxymethylation on physicochemical and biological properties of pachyman[J]. Int J Biol Macromol, 2012, 51(5):1052-1056.

- [ 2 ] Chen Z, Yu B, Wu X L, et al. Carboxymethylpachyman enhances immunologic function of dendritic cells cultured in two kinds of hepatoma carcinoma cell line's supernatant via nuclear factor kappa B/Rel pathway[J]. *Chin J Integr Med*, 2012,18(3):203-208.
- [ 3 ] Wei X J, Hu T J, Chen J R, et al. Inhibitory effect of carboxymethylpachyman on cyclophosphamide-induced oxidative stress in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 49(4):801-805.
- [ 4 ] Wang Y, Zhang L, Li Y, et al. Correlation of structure to antitumor activities of five derivatives of a beta-glucan from *Poria cocos sclerotium*[J]. *Carbohydr Res*, 2004, 339(15):2567-2574.
- [ 5 ] 徐琳本,肖梅英,樊湘红. 羧甲基茯苓多糖口服液的免疫作用及抗肿瘤作用研究[J]. *中成药*, 2000,22(3):44-46.
- [ 6 ] 张秀军,徐俭,林志彬. 羧甲基茯苓多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. *中国药理学杂志*, 2002,37(12):35-38.
- [ 7 ] 陈春霞. 羧甲基茯苓多糖的抗肿瘤活性与免疫效应[J]. *食用菌学报*, 2001,8(3):39-44.
- [ 8 ] 林标声,陈小红,罗茂春. 高取代度羧甲基茯苓多糖(CMP)的制备及其注射剂的研制[J]. *中国农学通报*, 2015,31(29):59-64.
- [ 9 ] Lee K Y, You H J, Jeong H G, et al. Polysaccharide isolated from *Poria cocos sclerotium* induces NF-kappaB/Rel activation and iNOS expression through the activation of p38 kinase in murine macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2004,4(8):1029-1038.
- [ 10 ] Wynn T A, Chawla A, Pollard J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013,496(7446):445-455.
- [ 11 ] 邓向亮,廖海峰,温如燕,等. 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[J]. *现代药物与临床*, 2015,30(3):253-257.
- [ 12 ] 彭小彬,邱小惠,余传林,等. 茯苓多糖对环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠体液免疫功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013,29(5):69-72.
- [ 13 ] 王青,胡明华,董燕,等. 茯苓多糖对免疫抑制小鼠黏膜淋巴组织及脾脏中 CD3<sup>+</sup> 和 CD19<sup>+</sup> 细胞变化的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2011,27(3):228-231.
- [ 14 ] 王青,胡明华,董燕,等. 茯苓多糖对小鼠肠道分泌型免疫球蛋白 A,CD80,CD86 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011,17(13):127-129.
- [ 15 ] 柴宝玲,林志彬,曹似兰. 羧甲基茯苓多糖对巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. *北京医学院学报*, 1983,15(1):9-11.
- [ 16 ] 孙晓雨,崔子寅,张明亮,等. 枸杞多糖和茯苓多糖对免疫抑制小鼠免疫增强及对肠道黏膜的免疫调节作用[J]. *中国兽医学报*, 2015,35(3):450-455.
- [ 17 ] Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age[J]. *Immunity*, 2005,23(4):344-346.
- [ 18 ] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization[J]. *Trends Immunol*, 2004,25(12):677-686.
- [ 19 ] Benoit M, Desnues B, Mege J L. Macrophage polarization in bacterial infections[J]. *J Immunol*, 2008,181(6):3733-3739.
- [ 20 ] 吕欣,李泉. IL-10 与全身炎症反应综合征[J]. *国外医学:麻醉学与复苏分册*, 2002,23(4):224-226.
- [ 21 ] Edwards J P, Zhang X, Frauwirth K A, et al. Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations[J]. *J Leukoc Biol*, 2006,80(6):1298-1307.

[责任编辑 邹晓翠]