

· 数据挖掘 ·

## 五种植物多糖调节环磷酰胺诱导免疫抑制小鼠免疫功能的网状Meta分析

熊宏泰<sup>1</sup>, 胡佳奇<sup>1</sup>, 杜炎远<sup>1</sup>, 蔡柳<sup>2</sup>, 郑红刚<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

**[摘要]** 目的:采用网状Meta分析比较五种植物多糖对环磷酰胺(CTX)诱导免疫抑制小鼠免疫功能的影响,为多糖临床应用提供循证医学的证据支持,同时为更优效的多糖、寡糖新药开发提供参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Web of Science等7个数据库,并选择符合纳入标准的研究,使用动物实验系统评价中心(SYRCLE)的偏倚评估工具对纳入研究的方法学质量进行评价,采用RStudio、StataSE 17软件进行数据分析。结果:共纳入62项随机对照试验(RCTs),包含了1512只小鼠,涉及黄芪多糖(APS)、香菇多糖(LNT)、灵芝多糖(GLP)、茯苓多糖(PCC)、党参多糖(CPP)5种植物多糖。网状Meta分析结果显示,①在升高脾指数方面,概率排序第1为APS(均数差(MD)=3.54,95%置信区间(CI)[2.10,5.96]);②在升高胸腺指数方面,概率排序第1为APS(MD=1.98,95%CI[1.55,2.54]);③在升高外周血白细胞数量方面,概率排序第1为CPP(MD=24.16,95%CI[8.21,71.12]);④在升高T辅助细胞(CD4<sup>+</sup>)/T抑制细胞(CD8<sup>+</sup>)方面,概率排序第1为APS(MD=1.63,95%CI[1.13,2.37]);⑤在升高巨噬细胞吞噬指数方面,概率排序第1为CPP(MD=2.52,95%CI[1.32,4.82]);⑥在升高免疫球蛋白M(IgM)含量方面,概率排序第1为CPP(MD=1.79,95%CI[1.12,2.85])。结论:5种植物多糖均能调节免疫抑制小鼠的免疫功能,其中,APS在升高脾指数、胸腺指数和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>方面具有一定优势,而CPP侧重于升高外周血白细胞数量、巨噬细胞吞噬指数及IgM含量。由于纳入研究数量及质量存在差异,结论的可靠性仍需开展大样本、高质量的研究进行验证。

**[关键词]** 多糖; 环磷酰胺; 动物模型; 免疫抑制; 网状Meta分析

**[中图分类号]** R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)06-0210-12

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230119

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20221227.0814.001.html>

**[网络出版日期]** 2022-12-27 16:37:23

### Regulation of Immune Function of Cyclophosphamide-induced Immunosuppressed Mice by Five Plant Polysaccharides: A Network Meta-analysis

XIONG Hongtai<sup>1</sup>, HU Jiaqi<sup>1</sup>, DU Yanyuan<sup>1</sup>, CAI Liu<sup>2</sup>, ZHENG Honggang<sup>1\*</sup>

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To compare the regulatory effects of five plant polysaccharides on immune function of cyclophosphamide (CTX)-induced immunosuppressed mice by network Meta-analysis, to provide evidence for the clinical application of polysaccharides and the development of effective polysaccharides and oligosaccharides. **Method:** Seven databases including PubMed, Embase and Web of Science were searched, and studies that met the inclusion criteria were selected. The methodological quality of the included studies was evaluated using the risk of bias tool of Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE), and the data were analyzed using RStudio and StataSE 17. **Result:** A total of 62 randomized

**[收稿日期]** 2022-10-27

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82174463)

**[第一作者]** 熊宏泰,在读硕士,从事中医药防治肿瘤研究,E-mail:xht1799243721@163.com

**[通信作者]** \* 郑红刚,博士,主任医师,从事中医药防治肿瘤研究 E-mail:honggangzheng@126.com

controlled trials (RCTs) were included, involving 1 512 mice and five plant polysaccharides: Astragalus polysaccharide (APS), lentinan (LNT), *Ganoderma lucidum* polysaccharide (GLP), *Poria cocos* polysaccharide (PCC), and *Codonopsis pilosula* polysaccharide (CPP). The network Meta-analysis showed that APS ranked first in increasing spleen index (mean deviation (MD)=3.54, 95% confidence interval (CI) [2.10, 5.96]), thymus index (MD=1.98, 95%CI [1.55, 2.54]) and T helper cells (CD4<sup>+</sup>)/T suppressor cells (CD8<sup>+</sup>) (MD=1.63, 95%CI [1.13, 2.37]), while CPP ranked first in up-regulating the number of peripheral blood leukocytes (MD=24.16, 95%CI [8.21, 71.12]), macrophage phagocytosis index (MD=2.52, 95%CI [1.32, 4.82]) and immunoglobulin M (IgM) content (MD=1.79, 95%CI [1.12, 2.85]). **Conclusion:** All the five plant polysaccharides can regulate the immune function of immunosuppressed mice. Among them, APS has advantages in elevating spleen index, thymus index and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>, while CPP focuses on increasing the number of peripheral blood leukocytes, macrophage phagocytosis index and IgM content. Due to limited number and quality of included studies, the conclusions needs to be further verified with large samples and high-quality studies.

**[Keywords]** polysaccharide; cyclophosphamide; animal model; immunosuppression; network Meta-analysis

根据国际癌症研究所的统计,全球癌症病例的数量到2035年预计超过2 400万人,其中我国新增病例数居于首位<sup>[1]</sup>。化学治疗凭借强效的促细胞凋亡作用贯穿肿瘤治疗始终,然而与其他种类的药物相比,化疗药物相对不能有效区分肿瘤组织和正常组织,具有缺乏靶向性、治疗指数低的特点,在杀伤肿瘤细胞时会作用于增生活跃的骨髓,并通过阻断细胞DNA复制、干扰细胞分裂及核酸合成等作用方式抑制免疫细胞计数、活性,损伤免疫组织或器官,最终导致免疫抑制<sup>[2]</sup>。目前,临床上主要使用粒细胞集落刺激因子和粒-巨噬细胞集落刺激因子治疗、化疗导致的免疫抑制<sup>[3]</sup>,但是,该类药物维持时间短、价格昂贵,可引起骨节酸痛、发热、低氧血症或过敏反应<sup>[4]</sup>;此外,由于该类药物可以促进骨髓造血干细胞的增殖,长期使用可能诱发骨髓增生异常综合征和急性髓细胞白血病<sup>[5]</sup>。因此,发现和鉴定能够增强机体免疫功能而又尽可能控制不良反应出现的药物成为生物医学研究的重要目标。

多糖是由10个及以上单糖通过 $\alpha$ -糖苷键或 $\beta$ -糖苷键结合形成的高分子化合物,其广泛存在于天然植物中<sup>[6]</sup>。多糖由于具有较少引发不良反应及来源广泛的优势,自20世纪50年代开始以药物的身份被研究,近年来大量文献报道了多糖在免疫调节中的作用,使其具有成为免疫调节剂的潜在前景,但由于存在着相对分子质量大,结构复杂,提取工艺不成熟、分离纯化参数不一致导致的质量难以控制的特点,多数多糖仍作为保健食品应用,在临床医疗决策中尚未得到广泛推广<sup>[7]</sup>。网状Meta分

析是在传统Meta分析基础上衍生出的数据分析方式,可实现不同干预措施对于某种疾病治疗效果的比较及排序<sup>[8]</sup>。本文通过查阅文献及预检索的方式,选定了5种临床应用规模较大且相关研究例数较为充足的植物多糖,分别为黄芪多糖(APS)、香菇多糖(LNT)、灵芝多糖(GLP)、茯苓多糖(PCP)、党参多糖(CPP),5种多糖的理化性质及药理作用见表1,采用网状Meta分析,对5种植物多糖干预下免疫抑制小鼠的免疫器官、免疫细胞、免疫活性物质进行了定量评估,比较了不同植物多糖调节免疫的效应强度,以求证实多糖治、疗化疗后免疫抑制的潜力,为多糖临床应用提供一定强度的循证医学证据支持,同时为更优多糖、寡糖新药开发提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 文献检索** 使用以下电子书目数据库对从建库到2022年9月发表的所有语言的文献进行了检索PubMed、Embase、Web of Science、中国知识资源整合数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(Wanfang)、中文科技期刊数据库(CSJD-VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)。中文检索词包括黄芪多糖、香菇多糖、灵芝多糖、茯苓多糖、党参多糖、免疫、骨髓、白细胞、抑制、缺陷、小鼠等。英文检索词包括“Astragalus polysaccharide、Lentinan、Ganoderma lucidum polysaccharide、Poria cocos polysaccharide、Codonopsis pilosula polysaccharide、Immunodeficiency、Immunosuppression、Myelosuppressed、Leukopenia、Agranulocytosis”等,采用主题词联合自

表1 5种植物多糖的理化性质及药理作用

Table 1 Physicochemical properties and pharmacological effect of five plant polysaccharides

多糖	性状	水溶性	相对分子质量/kDa	主要组成单糖	单糖连接方式	常用结构修饰	药理作用	文献
APS	白色或淡黄色粉末	好	8.7~4 800	Glc、Glc A、Fuc、Gal、Gal A、Man、Ara、Rha、Fuc、Lyx	$\alpha$ -(1-4)-糖苷键、 $\alpha$ -(1-6)-糖苷键	硫酸化、羧甲基化、乙酰基化	免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗衰老、抗辐射、抗骨质疏松、改善记忆力、缓解心肌缺血、减轻气道重塑、双向调节血糖	[9-11]
LNT	白色或棕黄色粉末	较差	26~1 540	Glc、Fuc、Gal、Ara、Man、Xyl、Rha	$\beta$ -(1→3)-糖苷键、 $\beta$ -(1→6)-糖苷键	硫酸化、磷酸化、羧甲基化、抗寄生虫、抗乙酰基化、硒化	免疫调节、抗肿瘤、抗辐射、抗病毒、抗疲劳、降血脂、降血糖、保肝	[12-13]
GLP	棕黄色或棕褐色粉末	好	1.93~2 500	Glc、Gal、Ara、Man、Xyl、Rha、Fuc	$\beta$ -(1→3)-糖苷键、 $\beta$ -(1→4)-糖苷键、 $\beta$ -(1→6)-糖苷键	硫酸化、磷酸化、羧甲基化、乙酰基化	免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗辐射、抗炎、调节肠道菌群、神经保护、抗动脉粥样硬化、降血糖、保肝	[14]
PCP	白色粉末	较差	2.33~4 486	Glc、Gal、Ara、Man、Xyl、Fuc	$\beta$ -(1→3)-糖苷键、 $\beta$ -(1→6)-糖苷键	硫酸化、磷酸化、羧甲基化、阿魏酸化	免疫调节、抗肿瘤、抗衰老、抗疲劳、抗氧化、抗抑郁、抗炎、降血糖、降血脂、抑菌、保肝	[15-16]
CPP	棕褐色粉末	好	11~1 960	Glc、Fuc、Gal、Gal A、Ara、Man、Xyl、Rha	$\alpha$ -(1-3)-糖苷键、 $\alpha$ -(1-4)-糖苷键、 $\alpha$ -(1-6)-糖苷键	硫酸化、巯基化、硒化	免疫调节、抗肿瘤、抗病毒、抗溃疡、抗氧化、抗衰老、抗炎、改善认知障碍、调节肠道菌群、神经保护、镇痛	[17-18]

注:Glc.葡萄糖;Glc A.葡萄糖醛酸;Fuc.果糖;Gal.半乳糖;Gal A.半乳糖醛酸;Man.甘露糖;Xyl.木糖;Ara.阿拉伯糖;Rha.鼠李糖;Fuc.岩藻糖;Lyx.来苏糖

由词的组合搜索模式以确保所有相关研究都得到识别。以PubMed数据库为例,检索策略见表2。

表2 PubMed数据库检索策略

Table 2 PubMed database search strategy

序号	检索式	文献数/篇
1	(Astragalus poly*) OR (Radix astragali poly*) OR (Astragali radix poly*) OR (Mushroom poly*) OR (Lentinan) OR (Codonopsis pilosula poly*) OR (Ganoderma lucidum poly*) OR (Poria cocos poly*)	9 787
2	(Immunodeficien*) OR (Immunocompr*) OR (Immunosuppress*) OR ("Leukopenia"[Mesh]) OR (Leuko*) OR (Agranulocytos*) OR (Granulocytopenia*) OR (Neutropenia*) OR (Lymphopenia*) OR (Lymphocytopenia*) OR ("Marrow suppression") OR (Myelosuppress*)	1 178 279
3	1 and 2	450

**1.2 纳入标准** 本文参照研究对象-干预措施-对照-结局指标-研究类型(PICOS)原则制定纳入标准。

**1.2.1 研究对象(P)** 在免疫药理学中,由于诱导结果的优效性和稳定性,环磷酰胺(CTX)被广泛应用于免疫抑制动物模型的制备,因此,笔者选择CTX诱导的免疫抑制小鼠模型作为研究对象,对小鼠品系、体质量和性别没有限制。

**1.2.2 干预措施(I)** 实验组通过灌胃、注射或其他方式体内给予APS、LNT、GLP、PCP、CPP中的一种,使用的多糖可以由研究者自行提取,也可以购买于药物公司或实验室,对剂量、频率或持续时间没有限制。

**1.2.3 对照(C)** 对照组在接受与实验组相同造模处理的基础上,给予生理盐水、蒸馏水等阴性处理(或给予与试验组不同植物多糖的处理)。

**1.2.4 结局指标(O)** 胸腺指数[胸腺质量(mg)/体质量(g)]、脾指数[脾脏质量(mg)/体质量(g)]用于评价多糖对免疫器官的影响;外周血白细胞数量、T辅助细胞(CD4<sup>+</sup>)/T抑制细胞(CD8<sup>+</sup>)、巨噬细胞吞噬指数(巨噬细胞吞噬抗原颗粒的总数/巨噬细胞总数)用于评价多糖对免疫细胞的影响;免疫球蛋白M(IgM)含量用于评价多糖对免疫活性物质的影响。以上结局指标以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,且至少在两项研究中被测量才会纳入。

**1.2.5 研究类型(S)** 所有已发表的随机对照试验(RCTs)均被纳入。

**1.3 排除标准** 带瘤小鼠模型;应用多糖经过超滤或裂解后的均一组分而非总多糖;无法准确提取有效数据或数据缺失的研究;结果评价不规范的研究;对重复发表的研究,仅保留报告最全面的一项。

**1.4 文献筛选与数据提取** 两位研究人员独立将

文章导入Endnote X9软件。删除重复文献后,对检索到文章的标题、摘要和全文进行筛选,当出现具有争议性的文献,通过与第三位研究人员的讨论确定是否收录。制定统一的资料提取表格,由两位研究人员独立提取纳入研究的数据,主要提取内容包括第一作者姓名、发表年份、小鼠品系、体质量和性别、造模方式、对照组和实验组样本量、对照组处理、多糖的剂量、给药途径和时间、结局指标。提取每个变量的Mean和SD进行比较。如果结局指标中存在单位不一致的情况时,将非国际单位全部换算成国际单位;如果一项研究包含2个或2个以上不同的剂量组,将所有剂量组纳入;如果结局指标的测量是在不同的时间点进行的,则采用最后一个时间点测量得到的数据。

**1.5 质量评价** 根据动物实验系统评价中心(SYRCLE)的偏倚风险评估工具对纳入研究的方法学质量进行评价<sup>[19]</sup>,该工具是基于临床试验和动物研究之间的设计差异,在Cochrane偏倚风险工具的基础上改编获得,包括序列生成、分配隐藏、结果评估的盲法、选择性报告等10个条目,这些条目与设计偏倚、选择偏倚、检测偏倚、随访偏倚、报告偏倚和其他偏倚6种类型的偏倚相关。两名研究人员独立对每项纳入研究进行评分以评估其偏倚风险,“是”(yes)表示偏倚风险低,“否”(no)表示偏倚风险高,“不确定”(unclear)表示偏倚风险不明确,意见分歧由第三位研究人员考虑决定。

**1.6 统计分析** 使用RStudio软件进行文献质量偏倚风险评估结果的可视化分析。使用StataSE 17软件基于频率学框架绘制各项结局指标的网状证据图,若网状证据图出现闭合环,提示研究结果存在直接比较,则通过不一致性检验评价间接比较与直接比较之间的一致程度,本研究各项结局指标均未产生闭合环,选择一致性模型进行网状Meta分析。因各项结局指标均为连续性变量,故选用均数差(MD)作为效应指标,各效应量均选择95%置信区间(CI),效应指标的95%CI不跨过效应线0作为有统计学意义。使用累计概率排名曲线下面积(SUCRA)对不同植物多糖在各结局指标中的干预效果进行排序。通过绘制相关结局指标的比较-校正漏斗图,对研究进行发表偏倚检验。

## 2 结果

**2.1 文献检索** 通过电子书目数据库及追溯参考文献的方式共检索到4 040篇文献。将文献导入Endnote X9软件后,查询并剔除重复文献1 038篇,

根据标题或摘要进行筛选后,共筛选出134篇文章进行全文审查。其中,26篇文献的结局指标不符合纳入标准、11篇文献的干预不包含所研究多糖、23篇文献使用的免疫抑制模型非CTX诱导、8篇文献无法提取数据、4篇文献重复发表,以上文献均被人工剔除,因此纳入62篇文献用于最终的网状Meta分析<sup>[20-81]</sup>,其中中文文献51篇,英文文献11篇。研究选择的流程图总结在图1。

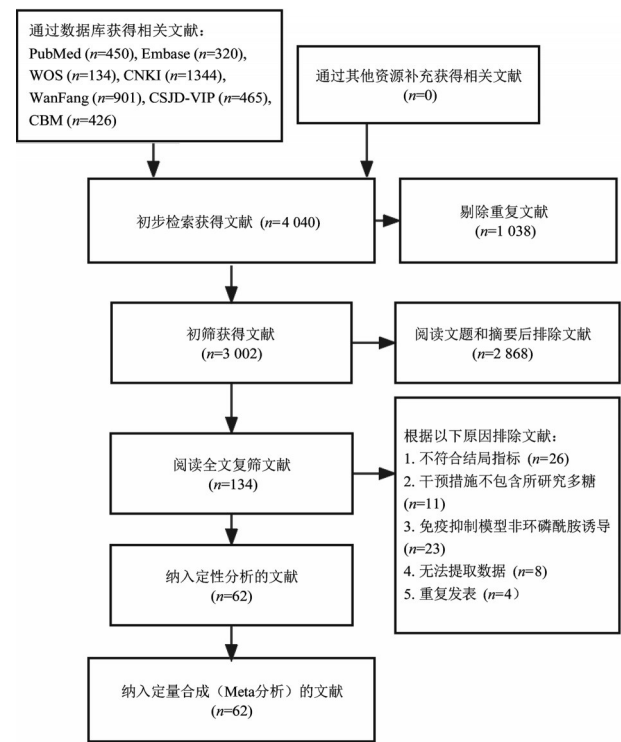


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flow diagram of literature selection

**2.2 纳入研究的基本特征** 纳入的62项RCTs均为双臂实验,纳入文献的基本信息见增强出版附加材料。

**2.2.1 动物特征** 纳入的研究中,共包含了1 512只小鼠,其中实验组899只,对照组613只,这些小鼠的体质量从14~30 g不等,其中45项研究使用的是昆明小鼠。

**2.2.2 造模方法** 59项研究通过腹腔注射CTX的方式使小鼠产生免疫抑制,3项研究通过皮下注射CTX的方式使小鼠产生免疫抑制,CTX的剂量10~300 mg·kg<sup>-1</sup>不等。纳入的62篇研究均通过与未经CTX诱导的正常小鼠进行免疫器官、血液学指标的比较分析,从而验证了模型的成功建立。

**2.2.3 干预特征** 21项研究以APS为干预药物、19项研究以LNT为干预药物、11项研究以GLP为干预

药物、5项研究以PCP为干预药物、6项研究以CPP为干预药物。56项研究通过灌胃多糖的方式进行干预、5项研究通过腹腔注射多糖的方式进行干预、1项研究通过静脉注射多糖的方式进行干预,干预时间7~30 d不等。

**2.3 纳入研究的质量评价** 所有研究中实验组和对照组动物都具有相似的基线特征,在评价结果时,都对结果评价者进行了施盲,且均对预先指定的主要结局和次要结局进行了报告。但总体而言,研究的方法学质量仍有待提升,仅有3项<sup>[34,43,67]</sup>研究明确提到采用随机数字表法生成序列,没有一项研究明确描述了分配隐藏的方法、动物饲养员或研究者是否知道实验动物接受何种干预措施、是否报道了明显存在高风险偏倚的其他问题。纳入研究的偏倚风险评估结果见图2。

**2.4 证据网络** 各结局指标证据网络见增强出版附加材料,图中节点直径越大、线条越粗代表研究越多。脾指数的网络关系以阴性对照为中心,包含40项研究,涉及5种多糖,1 260只小鼠;胸腺指数的网络关系以阴性对照为中心,包含38项研究,涉及5种多糖,1 192只小鼠;外周血白细胞数量的网络关系以阴性对照为中心,包含16项研究,涉及4种多糖,506只小鼠;CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的网络关系以阴性对照为中心,包含17项研究,涉及3种多糖,444只小鼠;巨噬细胞吞噬指数的网络关系以阴性对照为中心,包含30项研究,涉及5种多糖,828只小鼠;IgM

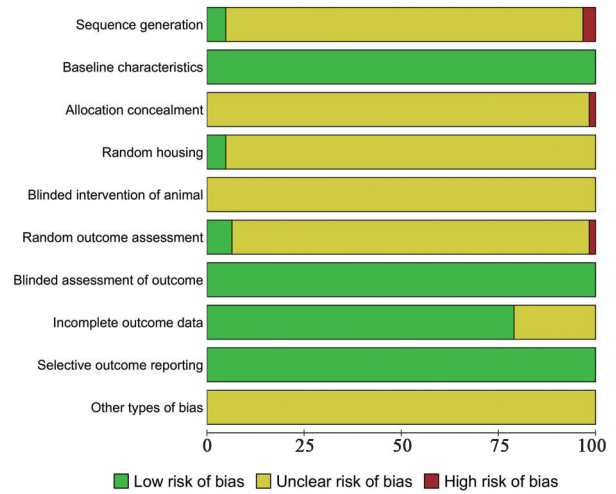


图2 纳入研究的偏倚风险评估结果

Fig. 2 Risk of bias assessment results of included studies

含量的网络关系以阴性对照为中心,包含4项研究,涉及3种多糖,156只小鼠。

**2.5 网状Meta分析**

**2.5.1 脾指数** 脾指数的网状Meta分析共实现15个间接比较,见表3。APS(MD=3.54, 95%CI [2.10, 5.96])、LNT(MD=2.48, 95%CI [1.29, 4.78])、GLP(MD=2.94, 95%CI [1.76, 4.91])、PCP(MD=1.60, 95%CI [0.63, 4.07])、CPP(MD=3.36, 95%CI [1.94, 5.81]),与阴性对照对比,差异均具有统计学意义(P<0.05)。采用不同多糖干预的实验组小鼠脾指数升高效果两两比较,差异均具有统计学意义(P<0.05)。

表3 脾指数的网状Meta分析

Table 3 Network Meta-analysis of spleen index

干预措施	MD[95%CI]					
	APS	LNT	GLP	PCP	CPP	CON
APS	0					
LNT	1.43 [0.62, 3.29] <sup>1)</sup>	0				
GLP	1.20 [0.58, 2.50] <sup>1)</sup>	0.84 [0.37, 1.94] <sup>1)</sup>	0			
PCP	2.21 [0.76, 6.46] <sup>1)</sup>	1.55 [0.50, 4.86] <sup>1)</sup>	1.84 [0.63, 5.34] <sup>1)</sup>	0		
CPP	1.05 [0.49, 2.24] <sup>1)</sup>	0.74 [0.31, 1.73] <sup>1)</sup>	0.87 [0.41, 1.85] <sup>1)</sup>	0.48 [0.16, 1.40] <sup>1)</sup>	0	
CON	3.54 [2.10, 5.96] <sup>1)</sup>	2.48 [1.29, 4.78] <sup>1)</sup>	2.94 [1.76, 4.91] <sup>1)</sup>	1.60 [0.63, 4.07] <sup>1)</sup>	3.36 [1.94, 5.81] <sup>1)</sup>	0

注:相关性<sup>1)</sup>P<0.05(表5-表9同)

**2.5.2 胸腺指数** 胸腺指数的网状Meta分析共实现15个间接比较,见表4。APS(MD=1.98, 95%CI [1.55, 2.54])、LNT(MD=1.44, 95%CI [1.05, 1.97])、GLP(MD=1.53, 95%CI [1.17, 1.99])、PCP(MD=1.65, 95%CI [1.05, 2.58])、CPP(MD=1.91, 95%CI [1.48, 2.46]),与阴性对照对比,差异均具有统计学

意义(P<0.05)。采用不同多糖干预的试验组小鼠胸腺指数升高效果两两比较,差异均具有统计学意义(P<0.05)。

**2.5.3 外周血白细胞数量** 外周血白细胞数量的网状Meta分析共实现10个间接比较,见表5。APS(MD=11.07, 95%CI [4.85, 25.28])、LNT(MD=4.13,

表4 胸腺指数的网状Meta分析

Table 4 Network Meta-analysis of thymus index

干预措施	MD[95%CI]					
	APS	LNT	GLP	PCP	CPP	CON
APS	0					
LNT	1.38[0.92, 2.06] <sup>1)</sup>	0				
GLP	1.30[0.90, 1.87] <sup>1)</sup>	0.94[0.62, 1.42] <sup>1)</sup>	0			
PCP	1.20[0.72, 2.01] <sup>1)</sup>	0.87[0.50, 1.51] <sup>1)</sup>	0.93[0.55, 1.56] <sup>1)</sup>	0		
CPP	1.04[0.73, 1.48] <sup>1)</sup>	0.75[0.50, 1.13] <sup>1)</sup>	0.80[0.56, 1.15] <sup>1)</sup>	0.86[0.52, 1.44] <sup>1)</sup>	0	
CON	1.98[1.55, 2.54] <sup>1)</sup>	1.44[1.05, 1.97] <sup>1)</sup>	1.53[1.17, 1.99] <sup>1)</sup>	1.65[1.05, 2.58] <sup>1)</sup>	1.91[1.48, 2.46] <sup>1)</sup>	0

95%CI[0.91, 18.67])、GLP(MD=3.35, 95%CI[1.30, 8.66])、CPP(MD=24.16, 95%CI[8.21, 71.12]), 与阴性对照对比, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。采

用不同多糖干预的实验组小鼠外周血白细胞数量升高效果两两比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表5 外周血白细胞数量的网状Meta分析

Table 5 Network Meta-analysis of number of peripheral blood leukocytes

干预措施	MD[95%CI]				
	APS	LNT	GLP	CPP	CON
APS	0				
LNT	2.68[0.48, 14.98] <sup>1)</sup>	0			
GLP	3.30[0.94, 11.63] <sup>1)</sup>	1.23[0.21, 7.33] <sup>1)</sup>	0		
CPP	0.46[0.12, 1.78] <sup>1)</sup>	0.17[0.03, 1.09] <sup>1)</sup>	0.14[0.03, 0.58] <sup>1)</sup>	0	
CON	11.07[4.85, 25.28] <sup>1)</sup>	4.13[0.91, 18.67] <sup>1)</sup>	3.35[1.30, 8.66] <sup>1)</sup>	24.16[8.21, 71.12] <sup>1)</sup>	0

**2.5.4 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>** CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的网状Meta分析共实现6个间接比较, 见表6。APS(MD=1.63, 95%CI[1.13, 2.37])、LNT(MD=1.55, 95%CI[0.86, 2.78])、GLP(MD=0.81, 95%CI[0.40, 1.61]), 与阴性对照对比, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。采用不同多糖干预的试验组小鼠CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高效果两两比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

2.26])、PCP(MD=2.24, 95%CI[0.87, 5.77])、CPP(MD=2.52, 95%CI[1.32, 4.82]), 与阴性对照对比, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。采用不同多糖干预的试验组小鼠巨噬细胞吞噬指数升高效果两两比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表6 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的网状Meta分析

Table 6 Network Meta-analysis of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

干预措施	MD[95%CI]			
	APS	LNT	GLP	CON
APS	0			
LNT	1.06[0.53, 2.12] <sup>1)</sup>	0		
GLP	2.02[0.92, 4.43] <sup>1)</sup>	1.92[0.77, 4.74] <sup>1)</sup>	0	
CON	1.63[1.13, 2.37] <sup>1)</sup>	1.55[0.86, 2.78] <sup>1)</sup>	0.81[0.40, 1.61] <sup>1)</sup>	0

**2.5.6 IgM含量** IgM含量的网状Meta分析共实现6个间接比较, 见表8。APS(MD=1.16, 95%CI[0.68, 1.98])、LNT(MD=1.34, 95%CI[0.63, 2.85])、CPP(MD=1.79, 95%CI[1.12, 2.85]), 与阴性对照组比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。采用不同多糖干预的试验组小鼠IgM含量升高效果两两比较, 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.5.5 巨噬细胞吞噬指数** 巨噬细胞吞噬指数的网状Meta分析共实现15个间接比较, 见表7。APS(MD=1.36, 95%CI[0.94, 1.97])、LNT(MD=1.71, 95%CI[1.24, 2.36])、GLP(MD=1.50, 95%CI[1.00,

**2.6 网状Meta分析结果排序** 各结局指标的SUCRA排序见图3。排序显示, ①APS最有可能成为升高脾指数的最佳干预措施, SUCRA排序为APS(SUCRA=79.4%)>CPP(SUCRA=75.3%)>GLP(SUCRA=63.8%)>LNT(SUCRA=51.3%)>PCP(SUCRA=26.8%); ②APS最有可能成为升高胸腺指数的最佳干预措施, SUCRA排序为APS(SUCRA=84.1%)>CPP(SUCRA=78.7%)>PCP(SUCRA=55.9%)>GLP(SUCRA=44%)>LNT(SUCRA=

表7 巨噬细胞吞噬指数的网状Meta分析

Table 7 Network Meta-analysis of macrophage phagocytosis index

干预措施	MD[95%CI]					
	APS	LNT	GLP	PCP	CPP	CON
APS	0					
LNT	0.80[0.49,1.30] <sup>1)</sup>	0				
GLP	0.91[0.53,1.57] <sup>1)</sup>	1.14[0.68,1.91] <sup>1)</sup>	0			
PCP	0.61[0.22,1.69] <sup>1)</sup>	0.76[0.28,2.08] <sup>1)</sup>	0.67[0.24,1.88] <sup>1)</sup>	0		
CPP	0.54[0.26,1.14] <sup>1)</sup>	0.68[0.33,1.40] <sup>1)</sup>	0.60[0.28,1.28] <sup>1)</sup>	0.89[0.28,2.80] <sup>1)</sup>	0	
CON	1.36[0.94,1.97] <sup>1)</sup>	1.71[1.24,2.36] <sup>1)</sup>	1.50[1.00,2.26] <sup>1)</sup>	2.24[0.87,5.77] <sup>1)</sup>	2.52[1.32,4.82] <sup>1)</sup>	0

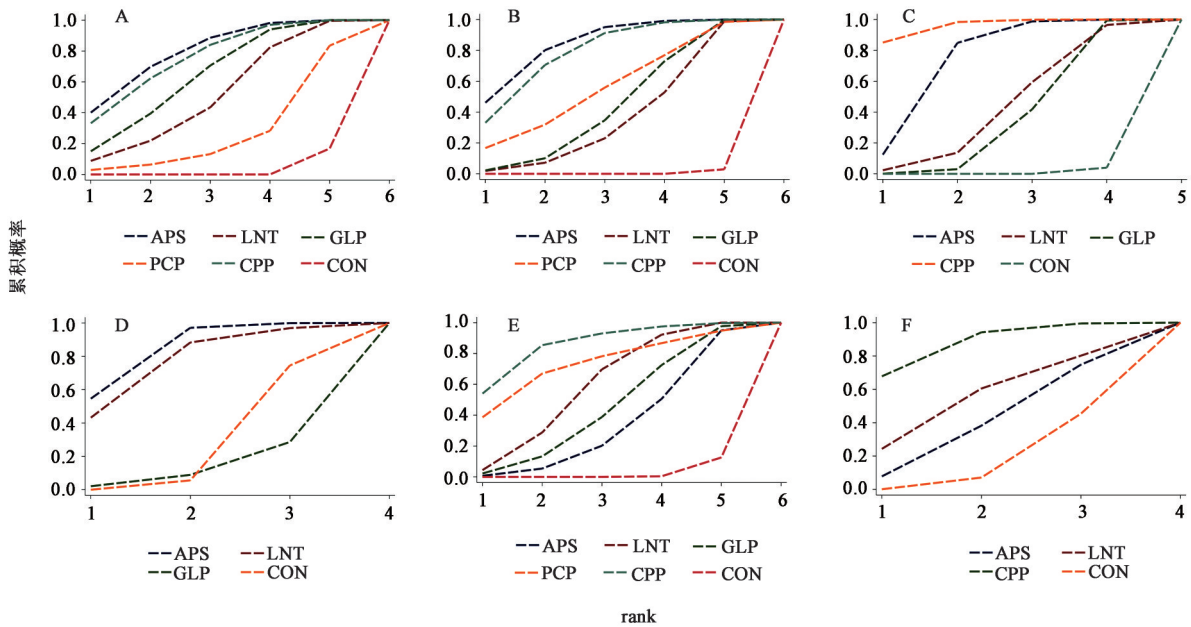
表8 IgM含量的网状Meta分析

Table 8 Network Meta-analysis of IgM content

干预措施	MD[95%CI]			
	APS	LNT	CPP	CON
APS	0			
LNT	0.87[0.35,2.18] <sup>1)</sup>	0		
CPP	0.65[0.32,1.32] <sup>1)</sup>	0.75[0.31,1.82] <sup>1)</sup>	0	
CON	1.16[0.68,1.98] <sup>1)</sup>	1.34[0.63,2.85] <sup>1)</sup>	1.79[1.12,2.85] <sup>1)</sup>	0

36.7%);③CPP最有可能成为升高外周血白细胞数量的最佳干预措施,SUCRA排序为CPP(SUCRA=95.9%)>APS(SUCRA=74.1%)>LNT(SUCRA=

43%)>GLP(SUCRA=36.1%);④APS最有可能成为升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的最佳干预措施,SUCRA排序为APS(SUCRA=83.8%)>LNT(SUCRA=76.2%)>GLP(SUCRA=13.2%);⑤CPP最有可能成为升高巨噬细胞吞噬指数的最佳干预措施,SUCRA排序为CPP(SUCRA=85.9%)>PCP(SUCRA=73.1%)>LNT(SUCRA=59%)>GLP(SUCRA=44.9%)>APS(SUCRA=34.4%);⑥CPP最有可能成为升高IgM含量的最佳干预措施,SUCRA排序为CPP(SUCRA=87.2%)>LNT(SUCRA=55%)>APS(SUCRA=40.3%)。



注:A.脾指数;B.胸腺指数;C.外周血白细胞数量;D. D4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>;E.巨噬细胞吞噬指数;F. IgM含量

图3 各结局指标的累计概率排序

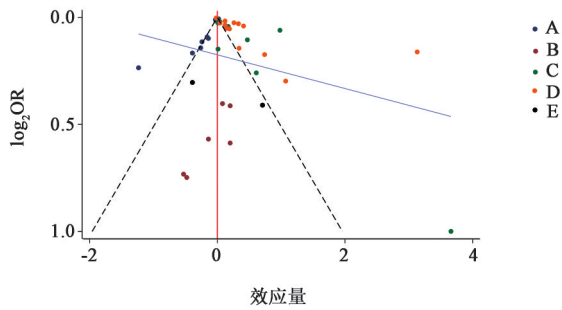
Fig. 3 Cumulative probability rank of each outcome indicator

2.7 发表偏倚 以巨噬细胞吞噬指数为结局指标,对纳入文献涉及的5种干预措施绘制比较-校正漏斗图,检测发表偏倚是否存在。结果显示研究大致呈非对称分布在X=0垂直线两侧,拟合线与垂直线

之间呈较大夹角,提示研究间可能存在一定的发表偏倚,见图4。

### 3 讨论

2020年,全球约出现1930万例新发癌症病例,



注: A. CON与APS比较; B. CON与CPP比较; C. CON与GLP比较; D. CON与LNT比较; E. CON与PCP比较

图4 巨噬细胞吞噬指数的比较-校正漏斗

Fig. 4 Adjusted inverted funnel plot of macrophage phagocytosis index

预计到20年后,全球癌症负担将比2020年增加47%<sup>[82]</sup>。化疗是当前治疗癌症不可或缺的有效手段,但其在消灭肿瘤细胞的同时也会对机体的免疫系统造成损伤和抑制。一项回顾性研究收集了1 175名接受化疗的癌症患者的数据,发现有53.9%的患者出现了免疫抑制<sup>[83]</sup>,免疫抑制造成患者不同程度的感染、发热、出血,不仅影响生活质量,还将限制化疗的频率与剂量,严重时甚至引起死亡<sup>[84]</sup>。多糖是由多个单糖经糖苷键连接聚合而成的化合物,近年来随着对植物多糖研究深入,其对机体免疫的调节作用逐渐显露<sup>[85]</sup>。尽管有多项研究报道了植物多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的调节作用,但尚未有科学的手段将这些研究整合。因此,本研究采用网状Meta分析,克服了传统Meta分析只能对比直接比较的干预措施的缺陷,实现了5种植物多糖调节免疫抑制小鼠免疫功能效果的间接比较,为临床合理用药提供一定强度的循证依据。

通过综合各结局指标的网状Meta分析结果及相关排序结果后发现,5种植物多糖在升高小鼠脾指数、胸腺指数、外周血白细胞数量、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、巨噬细胞吞噬指数、IgM含量方面均优于阴性对照组。在升高脾指数方面,排名前3的干预措施为APS、CPP、GLP;在升高胸腺指数方面,排名前3的干预措施为APS、CPP、PCP;在升高外周血白细胞数量方面,排名前3的干预措施为CPP、APS、LNT;在升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>方面,排名前3的干预措施为APS、LNT、GLP;在升高巨噬细胞吞噬指数方面,排名前3的干预措施为CPP、PCP、LNT;在升高IgM含量方面,排名前3的干预措施为CPP、LNT、APS。综合结果发现,与其他多糖相比,APS在升高脾指数、胸腺指数和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>方面具有一定优势,而CPP侧重于升高外周血白细胞数量、巨噬细胞吞噬指数及IgM含

量。APS是从黄芪的茎或干燥根中提取的一种具有生物活性作用的水溶性杂多糖。LI等<sup>[86]</sup>通过对化疗药物诱导的免疫抑制小鼠注射APS,并观察小鼠胸腺和脾的病理切片,发现与阴性对照组相比,APS组小鼠胸腺的皮质和髓质边界清晰可辨,此外脾红、白髓内可见更多的巨噬细胞和淋巴细胞。另一项研究则表明,APS对免疫器官的保护和修复作用,可能与Toll样受体4(TLR4)介导的髓样分化因子88(My D88)依赖性免疫信号及传导途径被激活有关<sup>[87]</sup>。BAO等<sup>[88]</sup>的实验发现,APS将骨髓细胞细胞周期阻滞在G<sub>0</sub>~G<sub>1</sub>期,下调DNA损伤标记物磷酸组蛋白和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)的表达,上调细胞凋亡的两个负调控因子B细胞淋巴瘤-x1(Bcl-x1)和Bcl-2相关髓细胞白血病序列-1(Mcl-1)的表达,减少骨髓细胞的凋亡,保护外周血白细胞数量及T淋巴细胞亚群的平衡。CPP是党参中所含的主要活性成分之一,生物活性广泛。许朋<sup>[89]</sup>发现CPP可以显著上调模型大鼠体内补体和免疫球蛋白分泌水平,这种调控与CPP抑制免疫器官中Bcl-2相关X蛋白(Bax)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)p65蛋白的表达、上调抗凋亡相关蛋白Bcl-2的表达有关。此外,CPP还能通过促进小鼠巨噬细胞的增殖,刺激小鼠体内多种免疫分子如白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和白细胞介素-6(IL-6)的分泌,效应与CPP剂量呈正相关<sup>[90-91]</sup>。

CTX是一种常用的烷化剂抗肿瘤药物,可阻断DNA复制,导致胸腺结构紊乱,纤维增生,脾脏白髓区动脉周围淋巴鞘结构消失,胸腺细胞和脾细胞凋亡数量剧增,从而抑制体液免疫和细胞免疫,被广泛用于建立免疫抑制模型<sup>[92]</sup>。研究表明,首次注射50~200 mg·kg<sup>-1</sup>CTX立即导致小鼠白细胞、淋巴细胞计数和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的下降,这种效应在注射CTX后第1~4天达到最低点,且与剂量成正比<sup>[93]</sup>。本文选取CTX诱导的小鼠模型,保证了模型的成功建立,同时降低了因造模方式不同带来的异质性,此外,本文纳入研究数量大,样本量大,统计效能较高。然而,本研究仍然存在以下局限性,①文献总体质量较低,仅有3篇文献明确提到采用随机数字表法生成序列,此外,分配隐藏的方法和是否对饲养者施盲也未明确提及;②纳入的部分研究存在动物基线资料不完整的情况,可能会导致一定的异质性和发表偏倚;③纳入研究均为间接比较,缺乏不同植物多糖之间的直接比较证据,结果与真实世界药物可能存在差别,降低了结果的可信度;④部分

结局指标所包含的文献数目及样本数量过小,研究结果可能存在一定偏倚,结论的可靠性需要进一步验证;⑤同一结局指标在不同研究中的测量方法不同,如对免疫球蛋白的测量包括了免疫比浊法和酶联免疫吸附测定法,尽管使用了MD作为效应指标,但偏倚很难被全部消除,可能会对结果产生一定的影响。因此应谨慎看待本文研究结果。

鉴于上述纳入研究的局限性,今后开展的相关动物实验应在遵循PICOS设计原则的基础上,依据SYRCLE的报告规范不断优化。在样本量确定环节,过小的样本量容易造成假阴性结果,故应做好样本量的估算,并对计算样本量的统计方法或公式进行报告;在动物选择环节,应保证干预组和对照组动物品系、性别、体质量等基线特征的一致性,以减少基线失衡引起的选择偏倚;在随机化及盲法实施环节,应尽量使用随机数字表或计算机随机数生成器等方式生成随机序列,并通过第三方编码或不透明密封信封等盲法将动物随机分配到干预组和对照组中,在干预实施和结果测量中也应对动物饲养者和研究者施盲;在实验实施过程中,由于动物的昼夜节律容易受到环境的影响,应保证两组动物在相同环境(如动物房中的光照、湿度和温度等)下给予干预措施,减少实施偏倚的产生;在结局评价环节,应将参与实验的所有动物纳入分析,以避免数据缺失导致的报告偏倚。

尽管本文为植物多糖能够有效调节免疫抑制小鼠的免疫功能提供了一定的循证证据,其效应能否在人体上得到验证还是个未知数。目前,多糖的提取方法主要为溶剂提取法,包括水提取法、醇提取法,其他方法包括超声波提取法、酶解法等<sup>[94]</sup>,考虑到实际目的和经济条件,往往需要几种分离纯化的方法相结合的方式<sup>[95]</sup>,不同的提取工艺、药材种类、提取溶剂、提取时间及除杂方法均会影响提取效率,导致糖链连接序列和糖苷键类型及相应的生物活性有所不同<sup>[96-97]</sup>。在今后的研究中,应明确多糖的提取分离纯化方法,规范最佳实验工艺条件,明确其构效关系及结构鉴定,并加强对纯化后的均一组分、低相对分子质量多糖在免疫药理学中的研究,结合化学修饰探讨多糖调节免疫功能的深刻机制,开展多中心、大样本、高质量的研究,为多糖在临床上得到广泛推广提供更高等级的证据。

#### 4 结论

综上所述,5种植物多糖均能调节CTX诱导免疫抑制小鼠的免疫功能,其中,APS在升高脾指数、

胸腺指数和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>方面具有一定优势,而CPP侧重于升高外周血白细胞数量、巨噬细胞吞噬指数及IgM含量。本研究为植物多糖改善化疗后免疫抑制提供了相对较高等级的证据,为更优效的多糖、寡糖新药开发提供了一定参考。但仍具有一些局限性,累计概率排名并不能完全说明多糖调节免疫效应的优劣,结论的应用需谨慎选择,未来应当开展更多高质量、设计严谨的试验,以求更好、更精确地寻找植物多糖调节免疫的作用靶点,为免疫治疗药物的研制提供新方向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [2] ZANDVOORT A, LODEWIJK M E, KLOK P A, et al. Effects of multidose combination chemotherapy on the humoral immune system[J]. *Clin Immunol*, 2003, 107(1):20-29.
- [3] MEHTA H M, MALANDRA M, COREY S J. G-CSF and GM-CSF in neutropenia[J]. *J Immunol*, 2015, 195(4):1341-1349.
- [4] ARAS E, BAYRAKTAR-EKINCIOGLU A, KILICKAP S. Risk assessment of febrile neutropenia and evaluation of G-CSF use in patients with cancer: A real-life study[J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(2):691-699.
- [5] WADLEIGH M, STONE R M. The role of myeloid growth factors in acute leukemia[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(1):84-91.
- [6] 徐涵, 刘云, 阚欢. 天然多糖提取纯化及生理功能活性研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(5):1382-1390.
- [7] 白天凯, 田静, 闫滨. 7种国内上市多糖药物临床应用及作用机制研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(10):3670-3680.
- [8] 吴景玲, 葛龙, 张俊华, 等. 多个诊断性试验准确性的比较:网状Meta分析方法介绍[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(8):987-992.
- [9] JIN M, ZHAO K, HUANG Q, et al. Structural features and biological activities of the polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64:257-266.
- [10] 臧凯, 张萍, 袁彩彩, 等. 黄芪多糖提取、纯化及其应用研究进展[J]. *应用化工*, 2019, 48(10):2417-2421.
- [11] 芮雯, 李婵艺, 陈宏远. 黄芪多糖的结构表征与生物

- 活性研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2):264-270.
- [12] 王家腾,王贺聪,刘蕾. 香菇多糖构效关系的研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(19):363-369.
- [13] 吕国英,范雷法,张作法,等. 香菇多糖研究进展[J]. 浙江农业学报, 2009, 21(2):183-188.
- [14] 谢溢坤,张静,余茜,等. 灵芝多糖类成分及其生物活性研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(17):5414-5429.
- [15] 张熠璇,蔡俊. 茯苓多糖的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(6):215-224.
- [16] 刘珮瑶,王琨,梁杉,等. 茯苓多糖组成结构及生物活性研究进展[J]. 食品科学, 2022, doi: 11. 2206. TS. 20220414. 1404. 100.
- [17] 李芳,杨扶德. 党参多糖提取分离、化学组成和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, doi: 21. 1546. R. 20221008. 1459. 006.
- [18] 金俊奇,陈代文,毛湘冰,等. 党参多糖的生物学功能及其在畜牧生产中的应用[J]. 动物营养学报, 2021, 33(5):2527-2534.
- [19] HOOIJMANS C R, ROVERS M M, DE VRIES R B, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14(1):43-51.
- [20] LI K, LI S, DU Y, et al. Screening and structure study of active components of *Astragalus* polysaccharide for injection based on different molecular weights [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2020, 1152:122255.
- [21] MENG D, YANG Y, LI L, et al. Immunomodulatory effects of *Blaps rynchopetera* extract [J]. Acta Cir Bras, 2022, 37(2):e370205.
- [22] MENG F, XU P, WANG X, et al. Investigation on the immunomodulatory activities of *Sarcodon imbricatus* extracts in a cyclophosphamide (CTX) -induced immunosuppressed mouse model [J]. Saudi Pharm J, 2017, 25(4):460-463.
- [23] QU D, HU H, LIAN S, et al. The protective effects of three polysaccharides from *Abrus cantoniensis* against cyclophosphamide-induced immunosuppression and oxidative damage[J]. Front Vet Sci, 2022, 9:870042.
- [24] WANG S, WANG K, CHEN D, et al. Influence of *Sarcodon imbricatus* polysaccharide on immune function in immunosuppressive mouse [J]. J Chem Pharm Res, 2014, 6(7):1723-1726.
- [25] YU Z M, HUANG X H, YAN C Q, et al. Effect of Fuzheng Jiedu granule on immunological function and level of immune-related cytokines in immune-suppressed mice [J]. J Integr Agric, 2016, 15(3):650-657.
- [26] ZHU Z Y, ZHANG J Y, LIU F, et al. Characterization and lymphocyte proliferation activity of an oligosaccharide degraded from *Astragalus* polysaccharide [J]. Medchemcomm, 2017, 8(7):1521-1530.
- [27] 曹礼静,袁丽花,廖开燕. 中药复方对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国兽医杂志, 2017, 53(9):58-62.
- [28] 陈韩英,李元元,廉宜君,等. 3种新疆特色植物多糖对小鼠免疫功能影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(9):2226-2227.
- [29] 程建峰,张琰,贺建荣. 黄芪多糖对小鼠化疗中白细胞和骨髓有核细胞减少的影响[J]. 中国现代应用药学, 2003, 20(5):378-380.
- [30] 费东亮,王宏军,苏禹刚,等. 南五味子多糖对环磷酰胺所致免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 饲料研究, 2014(15):89-91.
- [31] 冯丹,郝思钰,付杨,等. 太子参多糖注射液对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中兽医医药杂志, 2020, 39(3):74-77.
- [32] 扶秋婷. 白藜芦醇干混悬剂的制备及其对免疫功能的影响[D]. 雅安:四川农业大学.
- [33] 姬丽娜. 朱砂七多糖的体外抑菌作用及对小鼠免疫功能的影响[D]. 咸阳:西北农林科技大学.
- [34] 邱培勇,徐自超,陈正跃,等. 黄芪多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 新乡医学院学报, 2006, 23(6):585-586.
- [35] 尚丽君,杨天任,于海涛,等. 抗菌肽 *Sublancin* 与黄芪多糖对免疫抑制小鼠免疫功能调节作用的比较分析[J]. 畜牧兽医学报, 2019, 50(2):406-414.
- [36] 衣伟萌,陈赛红,闵思明,等. 太子参须提取物对免疫抑制小鼠免疫保护作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(5):837-844.
- [37] 张芮琪,陈正礼,罗启慧. 黄芪多糖干预环磷酰胺所致免疫抑制小鼠的免疫功能[J]. 中国实验动物学报, 2015(4):389-394.
- [38] 张琰,程建峰,贺建荣,等. 黄芪多糖对环磷酰胺致小鼠骨髓抑制及毒性的保护作用[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(5):447-448.
- [39] 罗霞,胡明华,马方励,等. 中药多糖对免疫抑制小鼠 T 细胞亚群影响的差异研究[J]. 实用医药杂志, 2016, 33(7):621-624.
- [40] 左之才,甘梦,崔恒敏,等. 中药复方对骨髓抑制小鼠血液生理指标及细胞因子的影响[J]. 中国兽医科学, 2013, 43(5):537-544.
- [41] MIAO M, CHENG B, GUO L, et al. Effects of Fuzheng Paidu tablet on peripheral blood T lymphocytes, intestinal mucosa T lymphocytes, and immune organs in cyclophosphamide-induced

- immunosuppressed mice[J]. Hum Vaccin Immunother, 2015, 11(11):2659-2663.
- [42] 蔡琨,王晓敏,张波,等. 仙茅多糖对环磷酰胺所致免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12):5030-5034.
- [43] 崔维,吴国学,张振凌. 牛膝饮片及牛膝多糖对小鼠免疫抑制调节作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16):141-143.
- [44] 杨云,王爽,冯云霞,等. 黄精中小分子糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(18):3447-3450.
- [45] 胡天惠,林超,项媛媛,等. 潞党参口服液对免疫抑制小鼠的免疫调节作用[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(3):171-174, 186.
- [46] 胡泽开,刘会丽,乔靖怡,等. 猫爪草多糖对环磷酰胺致小鼠免疫低下模型免疫功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(2):89-91.
- [47] 孔小卫,江力. 蜜环菌胞外多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 安徽大学学报:自然科学版, 2007, 31(1):87-90.
- [48] 李敏兰,陈智钦,张振凌. 比较地黄不同炮制品组方的四物汤对小鼠T淋巴细胞亚群的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14):215-218.
- [49] 李晓冰,王超,陈玉龙,等. 绞股蓝多糖对环磷酰胺所致免疫低下小鼠脾脏免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10):2308-2310.
- [50] 刘鹏,孙风永,曹元,等. 姜黄素对免疫抑制小鼠免疫功能的影响实验研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2009, 30(17):2104-2105.
- [51] 苗明三,方晓艳. 当归补血汤粗多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(6):8-9.
- [52] 汤伟,彭求贤,蔡红兵,等. 丹参多糖对免疫抑制小鼠单核吞噬细胞吞噬功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10):2484-2485.
- [53] 彭勃,苗明三,郭会军,等. 扶正排毒片干预环磷酰胺致免疫抑制小鼠免疫功能的效应[J]. 中国临床康复, 2006, 10(43):126-128.
- [54] 王力男,王勤,苗明三. 无花果多糖对环磷酰胺致免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2010, 25(4):676-678.
- [55] 王美菊. 姬菇多糖的结构表征及免疫活性研究[D]. 南京:南京师范大学, 2018.
- [56] 王小兰,段鹏飞,杨梦,等. 生地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(1):55-60, 92.
- [57] 王跃凤,杨喜花,陈丽霞,等. 猫棒束孢对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中草药, 2019, 50(11):2651-2655.
- [58] 许惠玉,官杰,吴艳敏,等. 赤芍总苷对环磷酰胺免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(20):3193-3195.
- [59] 张志远,王海莉,苗明三. 扶正中药复方对环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠免疫器官和肠黏膜CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>的影响[J]. 中医研究, 2008, 21(12):17-20.
- [60] CUI H Y, WANG C L, WANG Y R, et al. *Pleurotus nebroidensis* polysaccharide (PN-S) enhances the immunity of immunosuppressed mice[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(10):760-766.
- [61] ZHU X L, CHEN A F, LIN Z B. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(2):219-226.
- [62] 董昌金. 灵芝多糖的提取及对小鼠免疫功能影响的研究[J]. 湖北师范学院学报:自然科学版, 2001, 21(3):72-74, 77.
- [63] 高笑笑,王刚,杨歆睿,等. 雪灵芝粗多糖对环磷酰胺致免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(3):191-196.
- [64] 江长优,张健,赵江贺. 牡蛎多糖增强小鼠免疫功能作用研究[J]. 中成药, 2013, 35(5):1062-1065.
- [65] 蒋定义,张洁,何颖,等. 灵芝多糖胶囊对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(9):719-724.
- [66] 李奇. 黑灵芝多糖含片制备及其免疫功能[D]. 南昌:南昌大学, 2018.
- [67] 王君巧,聂少平,余强,等. 黑灵芝多糖对免疫抑制小鼠的免疫调节和抗氧化作用[J]. 食品科学, 2012, 33(23):274-277.
- [68] 邢国庆,聂恒环,邱玉芳,等. 灵芝多糖口服液对小鼠免疫功能的影响[J]. 中成药, 2000, 22(7):497-499.
- [69] 张荣轩,陈文星,陆大杰,等. 纯酰素激活免疫作用的研究[J]. 中国医药指南, 2015(4):58-59.
- [70] 周桂保,高慧灵,丁佩娥,等. 木蹄层孔菌多糖对免疫抑制小鼠免疫功能及细胞因子产生的影响[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(1):60-64.
- [71] 郑少燕,陈庆奇. 益母草多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响作用研究[J]. 轻工科技, 2015, 31(9):35-36, 42.
- [72] 黄生权,潘华新,周联. 两种灵芝多糖对小鼠免疫功能增强作用研[J]. 食品工业科技, 2012, 33(3):355-357, 399.
- [73] 罗霞,马忠华,胡明华,等. 复合多糖对小鼠细胞免疫功能的影响[J]. 中国食品卫生杂志, 2016, 28(2):186-191.

- [74] 宋佳敏,王鸿飞,罗洁,等. 金蝉花多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 核农学报,2018,32(10):1977-1983.
- [75] 叶颖霞,林岚,赵菊香,等. 杜仲叶多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材,2015,38(7):1496-1498.
- [76] YU J, DONG X D, JIAO J S, et al. Extraction, purification, and biological activities *in vivo* of a novel fructose-rich polysaccharide from *Codonopsis pilosula* [J]. *Indust Crops Prod*,2022,176:114309.
- [77] 窦霞,杨锡仓,史巧霞,等. 红党参多糖对免疫力低下模型小鼠免疫功能的影响[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(6):7-11.
- [78] 龚其海,赵万,余兰,等. 两种党参多糖对小鼠免疫功能影响的比较[J]. 遵义医学院学报,2012,35(4):267-270.
- [79] 林丹丹,秦韬,任喆,等. 硒化党参多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 中国畜牧兽医,2016,43(6):1544-1549.
- [80] 姚佳,杨晓玲,彭梅,等. 土党参多糖对环磷酰胺所致小鼠白细胞减少症的影响[J]. 山地农业生物学报,2011,30(4):340-343.
- [81] 余兰,王毅. 道真洛龙党参多糖对小鼠免疫活性的影响[J]. 遵义医学院学报,2016,39(1):10-13.
- [82] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*,2021,71(3):209-249.
- [83] REPETTO L. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: An observational retrospective survey [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*,2009,72(2):170-179.
- [84] OUN R, MOUSSA Y E, WHEATE N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: A review for chemists [J]. *Dalton Trans*,2018,47(19):6645-6653.
- [85] 林智敏,肖健. 植物多糖免疫调节作用研究进展[J]. 标记免疫分析与临床,2022,29(7):1252-1255.
- [86] LI W, HU X, WANG S, et al. Characterization and anti-tumor bioactivity of *Astragalus* polysaccharides by immunomodulation [J]. *Int J Biol Macromol*,2020,145:985-997.
- [87] ZHOU L, LIU Z, WANG Z, et al. *Astragalus* polysaccharides exerts immunomodulatory effects via TLR4-mediated MyD88-dependent signaling pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Sci Rep*,2017,7:44822.
- [88] BAO W, ZHANG Q, ZHENG H, et al. Radix Astragali polysaccharide RAP directly protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced myelosuppression by increasing FOS expression [J]. *Int J Biol Macromol*,2021,183:1715-1722.
- [89] 许朋. 党参多糖对大鼠免疫活性的调节作用研究 [D]. 遵义:遵义医学院,2018.
- [90] 石轶男,孙娜,孙耀贵,等. 党参多糖对巨噬细胞的诱导活化作用 [J]. 畜牧兽医学报,2017,48(4):777-784.
- [91] 史宝忠,胡建燃,李平,等. 党参多糖对 Ana-1 巨噬细胞和小鼠的免疫调节作用 [J]. 生物技术通报,2019,35(6):114-118.
- [92] 曹楠,八晓敏,洪龙胜,等. 环磷酰胺致小鼠免疫器官损伤的组织学研究 [J]. 山西农业大学学报:自然科学版,2021,41(4):119-128.
- [93] HUYAN X H, LIN Y P, GAO T, et al. Immunosuppressive effect of cyclophosphamide on white blood cells and lymphocyte subpopulations from peripheral blood of Balb/c mice [J]. *Int Immunopharmacol*,2011,11(9):1293-1297.
- [94] 刘颖,张金莲,邓亚羚,等. 黄芪多糖提取、分离纯化及其药理作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志,2021,36(10):6035-6038.
- [95] 张明宇,马悦,王知斌. 黄芪多糖的分离纯化及结构鉴定研究进展 [J]. 化学工程师,2021,35(12):47-50.
- [96] TANG Z, HUANG G. Extraction, structure, and activity of polysaccharide from Radix Astragali [J]. *Biomed Pharmacother*,2022,150:113015.
- [97] JIANG Y, QI X, GAO K, et al. Relationship between molecular weight, monosaccharide composition and immunobiologic activity of *Astragalus* polysaccharides [J]. *Glycoconj J*,2016,33(5):755-761.

[责任编辑 顾雪竹]