

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20240001

网络首发日期: 2024-07-12; 网络首发地址: <http://link.cnki.net/urlid/12.1355.N.20240709.1921.002>

柴胡皂苷 D 改善抗癌药物环磷酰胺诱导的免疫功能低下

陈云曦, 刘夫锋

(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘要: 为了探究柴胡皂苷 D(SSD)对免疫低下小鼠的影响,以环磷酰胺(CTX)诱导的免疫低下小鼠为研究对象,观察不同剂量 SSD 对小鼠胸腺和脾脏指数、血细胞数量、淋巴细胞和巨噬细胞功能、血清 IgG 和 IgM 浓度、脾细胞 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞比例和细胞凋亡率、脾脏结构以及 JAK2/STAT3 信号通路的影响。结果表明:除了红细胞和血小板数量外,CTX 组各项指标均显著降低($P<0.05$),脾脏结构被破坏且细胞凋亡增多;各组 SSD 均可明显改善脾脏结构,提高 CD4⁺ T 细胞比例并降低细胞凋亡率。低剂量组胸腺指数、白细胞数和 p-STAT3 表达显著增加($P<0.05$)。高剂量组体重、白细胞数、IgG 水平、T 细胞和 B 细胞增殖指数、CD8⁺ T 细胞比例以及 JAK2/STAT3 通路相关蛋白表达均明显上升($P<0.05$)。因此,SSD 可以显著增强 CTX 诱导的免疫低下小鼠的免疫功能,机制可能与 JAK2/STAT3 通路的激活有关。

关键词: 柴胡皂苷 D; 环磷酰胺; 免疫低下; JAK2/STAT3

中图分类号: R392 文献标志码: A 文章编号: 1672-6510(2025)02-0022-07

Saikosaponin D Ameliorating Immunosuppression Induced by Cyclophosphamide

CHEN Yunxi, LIU Fufeng

(College of Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: In order to explore the effect of saikosaponin D(SSD) on immunocompromised mice, the immunosuppressed mice induced by cyclophosphamide(CTX) were used to observe the effects of different doses of SSD on thymus and spleen indexes, blood cell counts, lymphocyte proliferation and macrophage function, serum IgG and IgM concentration, the ratio of CD4⁺ and CD8⁺ T cells and spleen cell apoptosis rate, structure of spleen and expression of JAK2/STAT3 signaling pathway. The results showed that except for the number of erythrocyte and thrombocyte, all indexes in CTX group were decreased significantly ($P<0.05$), spleen structure was destroyed and apoptosis was promoted. SSD could significantly improve the spleen structure, increase the proportion of CD4⁺ T cells and reduce the apoptosis. The thymus index, leukocyte count and p-STAT3 expression were increased significantly in the low-dose SSD group ($P<0.05$), while the body weight, leukocyte count, IgG level, T cell and B cell proliferation indexes, the ratio of CD8⁺ T cells and JAK2/STAT3 signaling expression were increased significantly in the high-dose SSD group ($P<0.05$). Therefore, SSD could effectively enhance the immune function of CTX-induced immunocompromised mice, and the mechanism might be associated with the activation of JAK2/STAT3 pathway.

Key words: saikosaponin D; cyclophosphamide; immunocompromise; JAK2/STAT3

引文格式:

陈云曦, 刘夫锋. 柴胡皂苷 D 改善抗癌药物环磷酰胺诱导的免疫功能低下[J]. 天津科技大学学报, 2025, 40(2): 22-28.

收稿日期: 2024-01-02; 修回日期: 2024-04-01

基金项目: 天津市自然科学基金项目(18JCZDJC33000)

作者简介: 陈云曦(1992—), 女, 河北保定人, 硕士研究生; 通信作者: 刘夫锋, 教授, fufengliu@tust.edu.cn

CHEN Y X, LIU F F. Saikosaponin D ameliorating immunosuppression induced by cyclophosphamide[J]. Journal of Tianjin university of science and technology, 2025, 40(2):22-28.

化疗作为目前临床治疗肿瘤的主要手段之一,可以有效杀灭肿瘤细胞,但同时也会对正常组织细胞有不同程度的杀伤作用,这成为限制化疗药物剂量或使用的直接原因。环磷酰胺多年来被广泛用于癌症治疗,是目前合成的最成功的化疗药物之一。骨髓抑制是环磷酰胺最常见的毒性副作用,由此引起的白细胞和中性粒细胞减少会降低免疫功能,继而引发严重感染,危及患者生命^[1]。因此,改善化疗所致的免疫低下在肿瘤临床治疗中具有重要意义。

柴胡为伞形科植物,狭叶柴胡 *Bupleurum scorzonerifolium* Willd、柴胡 *B. chinense* DC 的干燥根茎被中医认为具有疏散退热、疏肝解郁的功效^[2-3]。现代药理学研究发现柴胡除具有抗肿瘤、抗炎和保护肝脏等作用^[4]外,还可改善癌症化疗引起的白细胞减少^[5]。柴胡皂苷是柴胡的主要有效活性成分之一,根据化学结构分为柴胡皂苷 A、B、C、D 等,其中柴胡皂苷 D 药理活性作用最强,可解热镇静、抗菌消炎^[6],并能通过调控巨噬细胞极化、淋巴细胞增殖以及树突状细胞功能发挥免疫调节作用^[7-8],但对化疗药物所致免疫低下小鼠的作用和潜在的机制尚不明确。本实验拟通过环磷酰胺诱导的免疫功能低下小鼠模型探究柴胡皂苷 D 对免疫功能的影响,以期环磷酰胺所致的免疫低下这一临床问题提供解决方案。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

柴胡皂苷 D(saikosaponin D, SSD),上海阿拉丁生化科技股份有限公司;注射用环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX),江苏恒瑞医药股份有限公司;小鼠 IgG、IgM ELISA 检测试剂盒,上海一研生物科技有限公司;脂多糖(LPS)、刀豆蛋白 A(ConA),美国 Sigma 公司;CCK-8 试剂盒,翌圣生物科技(上海)股份有限公司;Anti-mouse CD4 PerCP-Cy5.5、Anti-mouse CD8 PE-Cy7,美国 BD 公司;AnnexinV-FITC/PI 细胞凋亡试剂盒,上海圣尔生物科技有限公司;STAT3 抗体、p-STAT3 抗体,美国 Cell Signaling Technology(CST)公司;JAK2 抗体和 p-JAK2 抗体,艾比玛特医药科技(上海)有限公司。

1.2 主要仪器

SpectraMax M2 型酶标仪,美国 Molecular De-

vices 公司;全自动血细胞分析仪,日本 Sysmex 公司;白光显微镜,德国 Leica 公司;二氧化碳培养箱,新加坡 Esco 公司;AllegraX-15R 型台式冷冻离心机、CytoFLEX 型流式细胞仪,美国 Beckman 公司;MiniChemi 型化学发光成像仪,北京 SINSAGE 公司。

1.3 动物分组及药物处理

雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠共 24 只,体重 23~25 g,购自上海杰思捷实验动物有限公司〔批准号为 SCXK(沪)2018—0004〕。本实验经过实验动物伦理委员会审核,符合动物保护、动物福利和伦理原则,符合国家实验动物福利伦理的相关规定。小鼠在动物房适应性饲养一周后随机分为对照组(Control)、模型组(CTX)、SSD 低剂量组(SL, 10 mg/kg)和 SSD 高剂量组(SH, 20 mg/kg),每组 6 只。对照组和 CTX 组小鼠灌胃生理盐水,SSD 各组按照上述剂量每天 1 次,连续灌胃 14 d,第 12、13 和 14 天除对照组腹腔注射生理盐水外,其他组小鼠腹腔注射 CTX(50 mg/kg)诱导小鼠免疫低下。

1.4 体重及免疫器官指数测定

各组小鼠称量(质量为 m)后摘眼球取血,保留 EDTA-K2 抗凝血和非抗凝血分别用于血常规分析和免疫球蛋白测定,取出胸腺和脾脏称量(质量分别为 m_t 和 m_s),通过式(1)和式(2)计算胸腺指数(w_t)和脾脏指数(w_s)。

$$w_t = \frac{m_t}{m} \times 100\% \quad (1)$$

$$w_s = \frac{m_s}{m} \times 100\% \quad (2)$$

1.5 血常规及血清 IgG、IgM 水平测定

使用全自动血细胞分析仪对 1.4 节中收集到的全血进行血细胞计数;将小鼠非抗凝血室温静置 2 h 后,3 000 r/min 离心 15 min 得到血清,使用 ELISA 试剂盒检测血清中 IgG、IgM 含量。

1.6 淋巴细胞与巨噬细胞功能检测

将小鼠脾脏置于试管上的尼龙网上,滴加 PBS 缓冲液后用注射器活塞轻柔研磨,透过尼龙网而分散的脾细胞被收集到试管中。计数后将小鼠脾细胞均匀铺在 96 孔板中,每孔约 5 000 个细胞,分别加入 ConA(终质量浓度为 5 μ g/mL)和 LPS(终质量浓度为 10 μ g/mL)刺激 T、B 细胞增殖。37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 72 h 后每孔加入 CCK-8 检测试剂,继续培养 1 h 后在

450 nm 波长处测定吸光度, 刺激指数为刺激组吸光度与对照组吸水度的比值。

末次给药前 2 d, 小鼠腹腔注射 6% 无菌淀粉溶液 2 mL, 处死小鼠当日在腹壁开小孔注入生理盐水反复吹吸, 收集腹腔悬液, 过滤后离心收集细胞铺入 96 孔板。37 °C、5% CO₂ 培养 6 h, 弃上清液, 每孔加入 200 μL 0.1% 中性红溶液, 继续孵育 30 min 后 PBS 缓冲液洗涤 2 次, 加入细胞裂解液(乙醇与乙酸的体积比为 1 : 1)室温放置 2 h, 于 550 nm 下测定吸光度, 巨噬细胞吞噬功能用所测吸光度与对照组吸水度的比值表示。

1.7 脾 CD4 和 CD8 阳性 T 细胞和凋亡细胞检测

取约 1 × 10⁶ 个上述获得的脾细胞置于流式管, 加入 CD4 和 CD8 荧光抗体避光孵育 30 min; 另取等量细胞重悬在凋亡试剂盒的结合缓冲液中, 加入 5 μL AnnexinV-FITC、10 μL PI 避光孵育 15 min, 流式细胞仪分别检测 CD4 和 CD8 阳性 T 细胞占比和脾淋巴细胞凋亡。

1.8 脾脏 HE 染色

将每只小鼠 1/2 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, 用显微镜拍照观察, 分析脾脏组织结构变化。

1.9 JAK2/STAT3 通路蛋白表达水平检测

取新鲜的小鼠脾脏加入裂解液研磨, 12 000 r/min 离心 10 min 取上清液, 二喹啉甲酸法(BCA 法)定量后加入上样缓冲液煮沸 10 min。用免疫印迹(Western

blot) 法对制备好的蛋白样品进行检测。将制备好的蛋白样品加到 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶中, 设置电压为 100 V, 电泳 1.5 h, 取出电泳后的凝胶与裁剪好的 PVDF 膜一同置于转印夹中, 以 300 mA 电流恒流转印 1 h, 迅速将转印后的聚偏二氟乙烯膜(PVDF 膜)放入封闭液慢摇封闭 1 h, 吸取稀释后一抗(1 : 1 000)均匀覆盖在膜上, 4 °C 反应过夜。第 2 天使用 TBST 缓冲液洗膜并加入合适的二抗反应 1 h, 再次洗膜, 将 ECL 发光液滴加在膜上进行曝光, 以 β-actin 作为上样内参照。

1.10 统计学分析

使用 Graphpad Prism 8 软件统计分析数据并作图, 组间采用单因素方差分析, Western blot 结果统计时各组 n = 3, 其他数据分析时各组 n = 6。各组数据以“平均值 ± 标准差”表示, *、**和***表示组间具有显著差异 P < 0.05、P < 0.01 和 P < 0.001。

2 结果与分析

2.1 SSD 对小鼠体重和免疫器官指数的影响

如图 1 所示, 与对照组相比, CTX 模型组体重、脾脏指数和胸腺指数均显著降低(P < 0.001)。与 CTX 组相比, SL 组小鼠只有胸腺指数显著增加(P < 0.05), 体重、脾脏指数差异无统计学意义(P > 0.05); SH 组小鼠体重、脾脏指数和胸腺指数均有所升高, 但只有体重升高具有显著性差异(P < 0.05)。

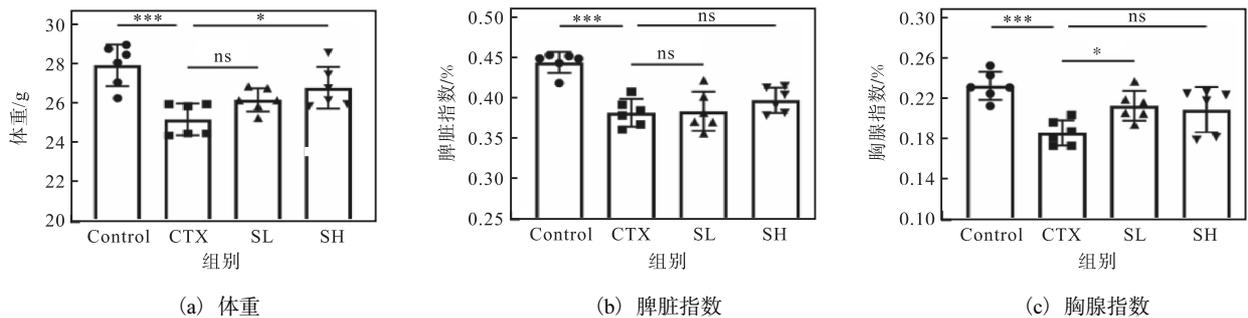


图 1 SSD 对小鼠体重和免疫器官的影响

Fig. 1 Effect of SSD on body weight and immune organ of mice

2.2 SSD 对小鼠血常规的影响

对各组小鼠血液中的血细胞进行计数, SSD 对小鼠血细胞数量的影响如图 2 所示。CTX 组白细胞数量明显低于对照组, 差异极其显著(P < 0.001), SL 组和 SH 组的白细胞数量较 CTX 组均显著提高(P < 0.05, P < 0.01)。各组红细胞数量无显著性差异。CTX 组血小板数量较对照组减少, SSD 治疗后数量有所

升高, 但差异均无统计学意义(P > 0.05)。

2.3 SSD 对淋巴细胞增殖功能和巨噬细胞吞噬功能的影响

对脾淋巴细胞增殖功能和巨噬细胞吞噬功能进行检测, 结果如图 3 所示。CTX 组 T、B 细胞刺激指数及巨噬细胞吞噬功能显著低于对照组(P < 0.01, P < 0.001); SL 组较 CTX 组虽然均有升高, 但是无显

著性差异 ($P > 0.05$); SH 组 T、B 细胞刺激指数较 CTX 组有显著性升高 ($P < 0.05$), 巨噬细胞吞噬功能

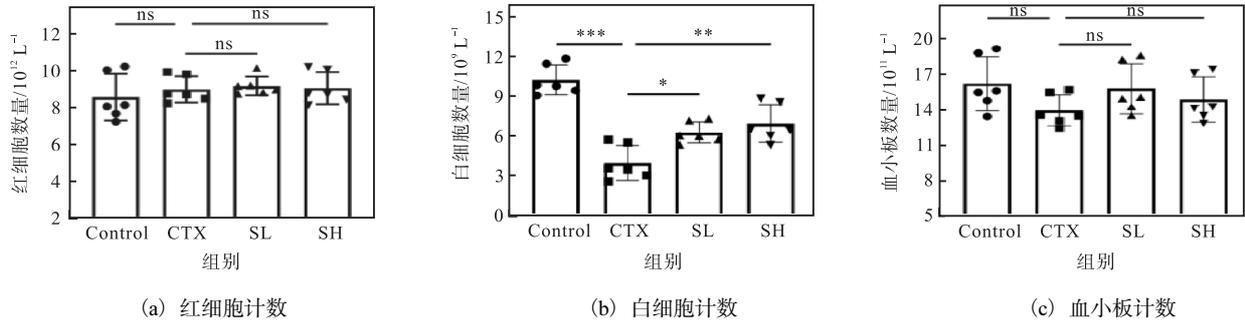


图 2 SSD 对小鼠血细胞数量的影响

Fig. 2 Effect of SSD on blood cell counts of mice

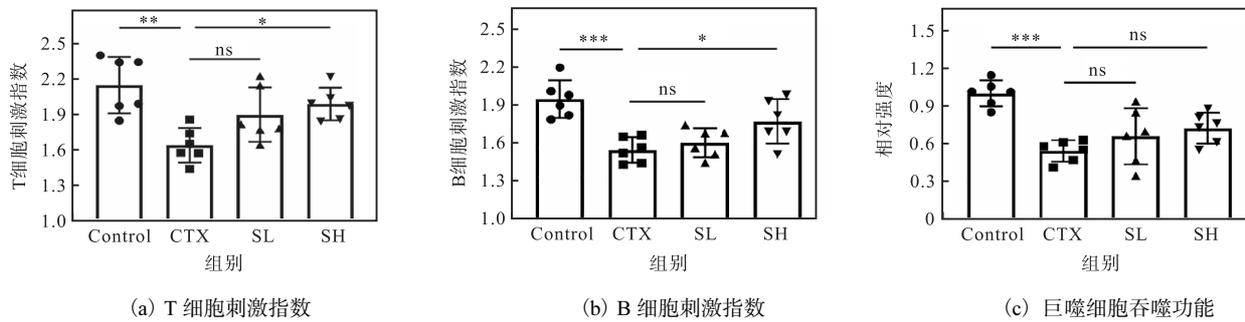


图 3 SSD 对 T、B 淋巴细胞增殖功能和巨噬细胞吞噬功能的影响

Fig. 3 Effect of SSD on proliferation of T and B lymphocytes and phagocytosis of macrophages

2.4 SSD 对血清中 IgM 和 IgG 含量的影响

SSD 对小鼠血清 IgM 和 IgG 的影响如图 4 所示。与对照组相比, CTX 组 IgM、IgG 含量均显著降低 ($P < 0.05, P < 0.001$); 与 CTX 模型组相比, SL 组

的 IgM、IgG 含量虽然略有上升, 但是无显著性差异 ($P > 0.05$), SH 组 IgG 含量显著性升高 ($P < 0.001$), IgM 有所提高但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

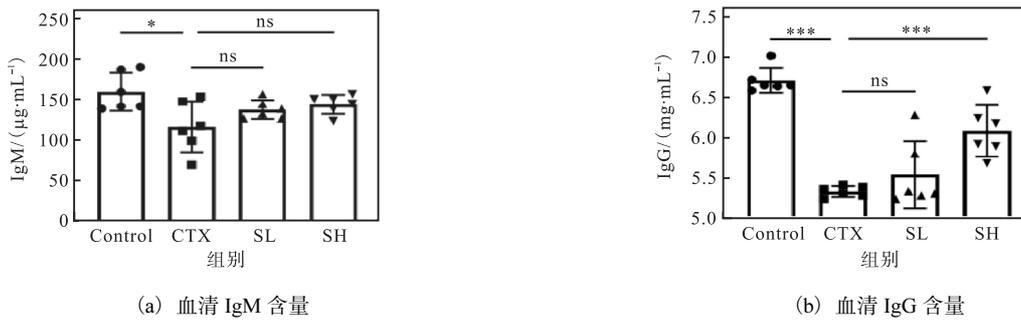


图 4 SSD 对小鼠血清 IgM 和 IgG 的影响

Fig. 4 Effect of SSD on serum IgM and IgG of mice

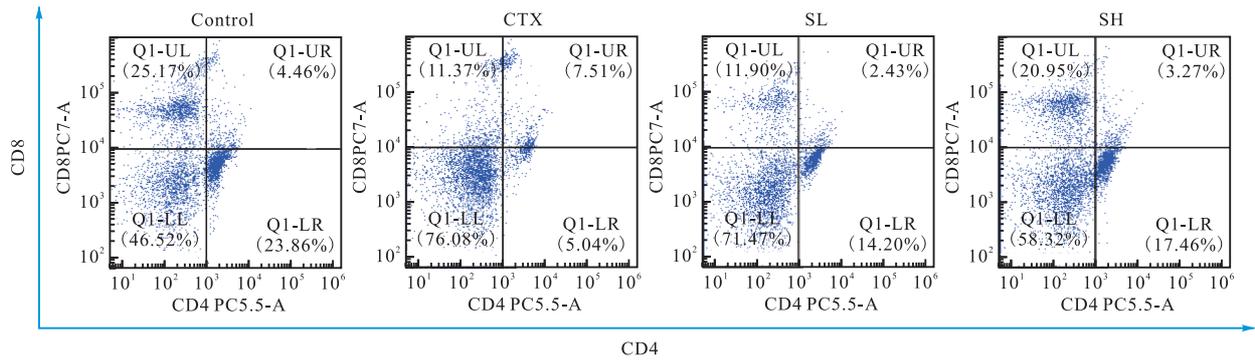
2.5 SSD 对 CD4、CD8 阳性 T 细胞比例和脾淋巴细胞凋亡的影响

采用流式细胞术对各组脾淋巴细胞进行检测, 结果如图 5 所示。对照组相比, CTX 处理后 CD4 阳性 T 细胞、CD8 阳性 T 细胞占脾淋巴细胞的百分比均明显降低 ($P < 0.001$), 脾淋巴细胞凋亡率升高 ($P < 0.001$)。经 SSD 治疗后, SL 组 CD4 阳性 T 细胞百分比提高 ($P < 0.001$), 脾淋巴细胞凋亡率降低 ($P <$

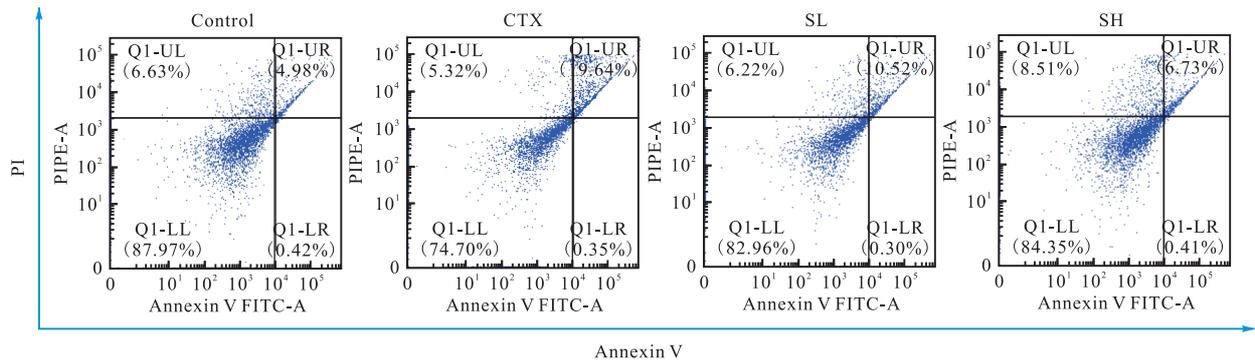
0.05), SH 组 CD4 阳性 T 细胞和 CD8 阳性 T 细胞百分比均显著上升 ($P < 0.001, P < 0.01$), 脾淋巴细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.001$)。

2.6 SSD 对小鼠脾脏结构的影响

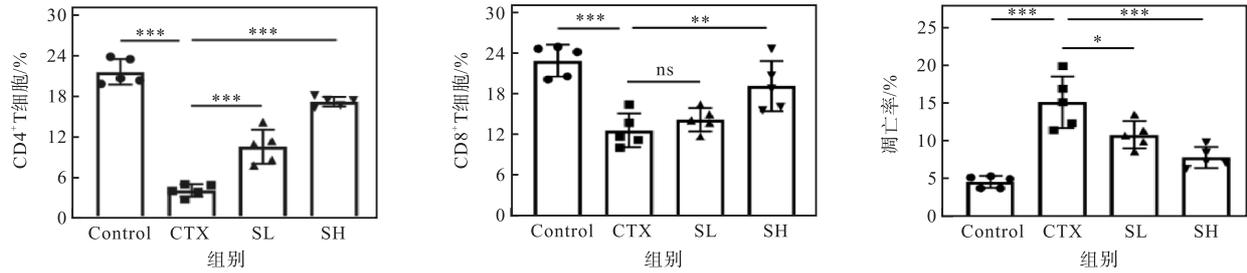
对各组小鼠脾脏进行 HE 染色观察组织病理变化, 结果如图 6 所示。对照组小鼠脾脏组织结构完整, 红髓、白髓分布均匀且界限清晰; CTX 组脾脏红髓和白髓界限模糊不清, 细胞稀疏且排列杂乱; SL 组



(a) CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞流式图



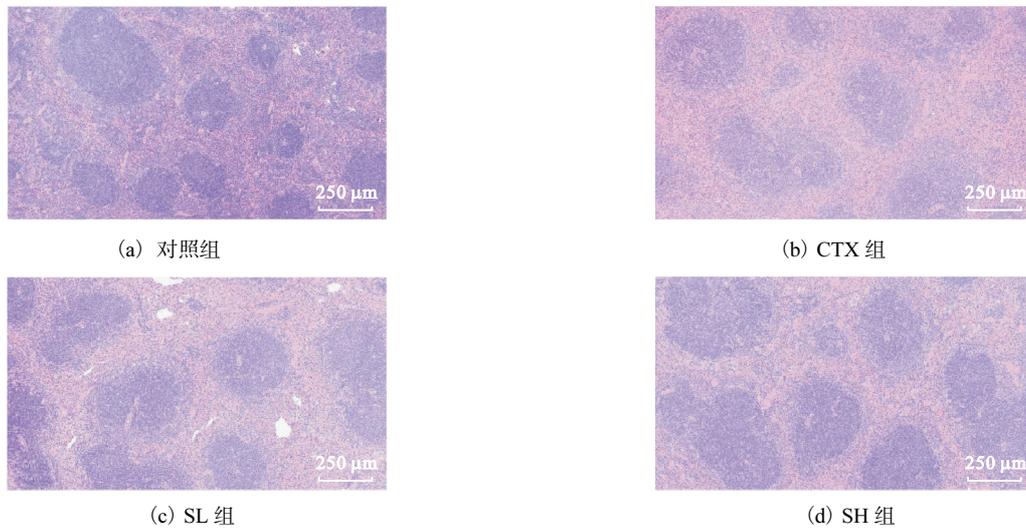
(b) 脾淋巴细胞凋亡流式图



(c) CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞百分比统计图以及脾淋巴细胞凋亡率统计图

图 5 SSD 对 CD4⁺、CD8⁺ 阳性 T 细胞比例和脾淋巴细胞凋亡的影响

Fig. 5 Effect of SSD on CD4⁺, CD8⁺ T cells and apoptosis in spleen lymphocytes



(a) 对照组

(b) CTX 组

(c) SL 组

(d) SH 组

图 6 SSD 对小鼠脾脏组织结构的影响

Fig. 6 Effect of SSD on pathomorphology of spleen in mice

脾脏结构形态有所改善,红髓和白髓边界较模型组明显清晰;SH组较SL组恢复更好,界限更明确,细胞数增多。

2.7 SSD对脾脏中JAK2/STAT3通路蛋白表达的影响

Western blot检测各组小鼠脾脏中JAK2/STAT3通路蛋白的含量,结果如图7所示。CTX组的

JAK2、p-JAK2、STAT3和p-STAT3表达量比对照组均显著降低($P < 0.01$),SSD治疗后均有所升高。与CTX组相比,SL组只有p-STAT3的升高具有统计学意义($P < 0.05$);SH组JAK2、p-JAK2、STAT3和p-STAT3表达均显著上调($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

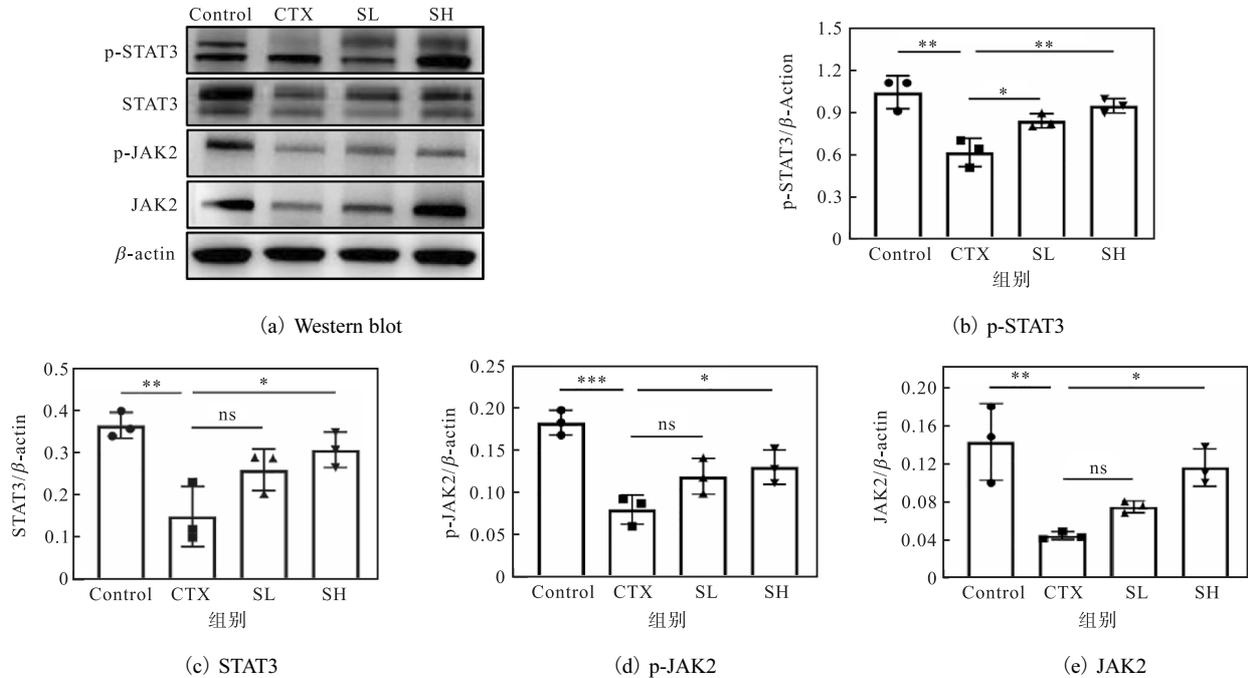


图7 SSD对小鼠脾脏JAK2/STAT3通路蛋白表达的影响

Fig. 7 Effect of SSD on JAK2/STAT3 signaling pathway in spleen of mice

3 讨论

环磷酰胺通过干扰癌细胞的DNA合成和修复抑制其增殖被广泛用于抗癌治疗,但同时其毒副作用造成的外周血细胞减少而抑制正常免疫功能的问题亟待解决。我国中药资源丰富,已发现可增强机体免疫力的中药达200余种,其中起作用的成分主要为多糖类、苷类和生物碱类等^[9]。许多皂苷类物质如人参皂苷、三七皂苷和绞股蓝皂苷均能通过提升免疫细胞数量和功能增强免疫低下小鼠的免疫反应^[10-12]。柴胡是一味解表药,具有疏肝升阳的功效,柴胡类方剂在临床上被广泛用于治疗消化系统疾病、心血管疾病和内分泌疾病等^[13]。研究^[14]发现小柴胡汤可提高外周血细胞数量,具有补血效应;柴胡生血方可用于缓解辐照后小鼠的骨髓造血抑制^[5],说明柴胡对免疫系统有一定作用。柴胡皂苷D是柴胡的主要生物活性成分之一,依赖多种分子途径发挥抗炎、抗肿瘤和免疫调节活性,近年来多次被发现能缓解化疗副作用,如减轻蒽环类药物诱导的心脏毒性和顺铂引起的肾

毒性^[15-16]。此外,Qi等^[17]报道了柴胡皂苷D通过激活CBL依赖性ERK通路促进中性粒细胞分化,有助于改善癌症化疗诱导的中性粒细胞减少症。然而,柴胡皂苷D是否对环磷酰胺诱导的免疫低下具有作用尚不清楚。

本研究以环磷酰胺构建的免疫低下小鼠为模型灌胃不同剂量柴胡皂苷D后,小鼠体重、胸腺指数、外周血白细胞数量以及IgG含量均有所升高,T、B细胞增殖功能增强,流式检测脾淋巴细胞CD4⁺和CD8⁺T细胞比例升高,细胞凋亡减少,脾脏结构改善,表明柴胡皂苷D可以有效缓解环磷酰胺诱导的免疫抑制,且20 mg/kg的柴胡皂苷D比10 mg/kg的治疗效果更好。

此外,本研究还对相关作用机制进行初步探究。信号转导及转录激活因子(STAT)家族是多种信号通路的重要组成部分,参与调节细胞生长、分化、免疫及炎症反应。研究^[18]表明,五红汤可能通过提高STAT3的磷酸化水平增强免疫低下小鼠的免疫功能。肿瘤诱导的胸腺细胞凋亡可能被JAK/STAT通路

的激活所抑制,从而使癌症晚期因胸腺退化导致的免疫功能下调得到改善^[19]。胸腺是 T 细胞成熟、增殖和分化的主要场所, JAK/STAT 通路可能与胸腺的保护以及免疫功能的调节相关。另有研究指出, STAT3 的激活对 B 细胞分化至浆细胞以及浆细胞的整个成熟阶段至关重要^[20],其在免疫抑制中的作用也有报道,如在骨髓抑制模型中促进造血因子分泌的增加和造血功能的恢复^[21]。狗脊髓提取物可以促进巨核细胞和血小板生成,在临床上具有治疗放射性血小板减少症的潜力,其机制可能也与 JAK2/STAT3 信号通路的激活有关^[22]。本研究结果显示,经柴胡皂苷 D 治疗后的小鼠 T、B 细胞增殖功能增强,脾组织 JAK2/STAT3 通路蛋白表达显著升高,提示柴胡皂苷 D 可能通过此通路发挥对免疫低下的改善作用。

综上所述,本研究发现柴胡皂苷 D 能缓解环磷酸酰胺诱导的小鼠免疫功能低下,且作用机制可能与上调 JAK2/STAT3 信号通路有关。本研究发掘了柴胡皂苷 D 辅助化疗并提高患者免疫力的临床治疗潜力,填补了此领域的研究空白,并为相关药物的临床应用提供了实验依据。

参考文献:

- [1] EMADI A, JONES R J, BRODSKY R A. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary[J]. *Nature reviews clinical oncology*, 2009, 6(11): 638–647.
- [2] 武娜, 马潇, 杨玲霞, 等. 柴胡药用植物资源研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2023, 32(21): 61–70.
- [3] 阳强, 于欢, 龚千峰. 柴胡炮制历史沿革及现代研究[J]. *江西中医药大学学报*, 2017, 29(4): 121–124.
- [4] 林飞武, 王自善, 戎珍, 等. 柴胡的药理作用、化学成分及开发利用研究[J]. *亚太传统医药*, 2020, 16(10): 202–205.
- [5] 姜涛, 王巧利, 刘建. 柴胡生血方和逍遥散对辐照后骨髓抑制小鼠造血的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(2): 150–151.
- [6] 颜美玲, 杨柳, 侯阿娇, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2018, 35(5): 103–109.
- [7] XU X, CUI L, ZHANG L, et al. Saikosaponin D modulates the polarization of tumor-associated macrophages by deactivating the PI3K/AKT/mTOR pathway in murine models of pancreatic cancer[J]. *International immunopharmacology*, 2023, 122: 110579.
- [8] YING Z L, LI X J, DANG H, et al. Saikosaponin D affects the differentiation, maturation and function of monocyte-derived dendritic cells[J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2014, 7(5): 1354–1358.
- [9] 王翹楚, 郑亮. 中药制剂对免疫低下动物模型作用的研究概况[J]. *中医药导报*, 2017, 23(24): 115–118.
- [10] QI Z, CHEN L, LI Z, et al. Immunomodulatory effects of (24R)-pseudo-ginsenoside HQ and (24S)-pseudo-ginsenoside HQ on cyclophosphamide-induced immunosuppression and their anti-tumor effects study[J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(4): 836–852.
- [11] 张旭. 比较三七总皂苷发酵前后成分变化和对环磷酸酰胺诱导免疫低下大鼠的治疗作用[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [12] 聃宝, 李龙昱, 何均, 等. 绞股蓝皂苷调节环磷酸酰胺诱导免疫功能低下小鼠的免疫调节作用[J]. *西北药学杂志*, 2020, 35(5): 680–684.
- [13] 王海强, 周千瑶, 李冰琪, 等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. *吉林中医药*, 2024, 44(1): 96–100.
- [14] 杨芳艳. 基于《内经》肝“生血气”理论探讨调肝生血法对复合病因贫血小鼠的补血效应[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [15] QU P R, JIANG Z L, SONG P P, et al. Saponins and their derivatives: potential candidates to alleviate anthracycline-induced cardiotoxicity and multidrug resistance[J]. *Pharmacological research*, 2022, 182: 106352.
- [16] ZHANG D, LUO G, JIN K, et al. The underlying mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity and its therapeutic intervention using natural compounds[J]. *Naunyn-schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2023, 396(11): 2925–2941.
- [17] QI X, FAN M, HUANG N, et al. Saikosaponin D contributed to cancer chemotherapy induced neutropenia therapy by promoting neutrophil differentiation via activation CBL-dependent ERK pathway[J]. *Pharmacological research*, 2020, 160: 105149.
- [18] 王雨, 晏群, 田艳, 等. 五红汤对环磷酸酰胺所致免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. *中医药学报*, 2023, 51(3): 30–34.
- [19] MANDAL D, LAHIRY L, BHATTACHARYYA A, et al. Tumor-induced thymic involution via inhibition of IL-7R alpha and its JAK-STAT signaling pathway: protection by black tea[J]. *International immunopharmacology*, 2006, 6(3): 433–444.
- [20] RODRIGUEZ-BAYONA B, RAMOS-AMAYA A, (下转第 36 页)

- agriculture, 2018, 17(1): 256–263.
- [13] 李斌, 雷月, 孟宪军, 等. 响应面实验优化超声波辅助提取蓝靛果多酚工艺及其抗氧化活性[J]. 食品科学, 2015, 36(22): 33–39.
- [14] 文良娟, 刘苇芬. 苦瓜黄酮的提取条件及其抗氧化活性研究[J]. 食品科学, 2007, 28(9): 183–186.
- [15] 李小艳, 段鹏慧, 张兴亮, 等. 板栗果实酚类物质及其抗氧化活性研究[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(4): 138–144.
- [16] ISMAIL B B, GUO M, PU Y, et al. Valorisation of baobab (*Adansonia digitata*) seeds by ultrasound assisted extraction of polyphenolics. Optimisation and comparison with conventional methods[J]. Ultrasonics sonochemistry, 2019, 52: 257–267.
- [17] RUDKE A R, DA SILVA M, ANDRADE C J D, et al. Green extraction of phenolic compounds and carrageenan from the red alga *Kappaphycus alvarezii*[J]. Algal research, 2022, 67: 102866.
- [18] FERNANDES A, FERNANDES I, CRUZ L, et al. Antioxidant and biological properties of bioactive phenolic compounds from *Quercus suber* L.[J]. Journal of agricultural & food chemistry, 2009, 57(23): 11154–11160.
- [19] HUANG J, GUO X Y, XU T Y, et al. Ionic deep eutectic solvents for the extraction and separation of natural products[J]. Journal of chromatography, 2019, 1598: 1–19.
- [20] AHMED T, RANA M R, MAISHA M R, et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction of phenolic content & antioxidant activity of hog plum (*Spondias pinnata* L. f. kurz) pulp by response surface methodology[J]. Heliyon, 2022, 8(10): e11109.
- [21] JANARNY G, RANAWEERA K K D S, GUNATHILAKE K D P P. Optimization of ethanol based extraction of phenolics from *Ocimum sanctum* flowers by response surface methodology[J]. Biocatalysis and agricultural biotechnology, 2022, 45: 102493.
- [22] 都昊贤, 王步江, 张静. 小麦麦麸中总酚提取工艺的响应面优化及油脂抗氧化应用研究[J]. 天津农业科学, 2022, 28(5): 75–80.
- [23] LIAO J, XUE H, LI J. Extraction of phenolics and anthocyanins from purple eggplant peels by multi-frequency ultrasound; effects of different extraction factors and optimization using uniform design[J]. Ultrasonics sonochemistry, 2022, 90: 106174.
- [24] 孙天颖, 马继洋. 酸浆宿萼多酚类物质提取工艺研究及抗氧化活性评价[J]. 粮食与油脂, 2021, 34(6): 87–91.
- [25] 康兆勇, 李玉霜, 吴过, 等. 厚朴叶不同极性溶剂萃取物总酚含量及体外抗氧化活性研究[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(24): 73–79.
- [26] 陈端端. 副溶血弧菌感染对红螯螯虾胰腺转录组和代谢组的影响及 *Relish* 和 *TRAF6* 基因的功能分析[D]. 泰安: 山东农业大学, 2022.

责任编辑: 郎婧

(上接第 28 页)

- LOPEZ-BLANCO R, et al. STAT-3 activation by differential cytokines is critical for human in vivo-generated plasma cell survival and Ig secretion[J]. Journal of immunology, 2013, 191(10): 4996–5004.
- [21] DING L, TAN Y, XU L, et al. Shengxuening extracted from silkworm excrement mitigates myelosuppression via SCF-Mediated JAK2/STAT3 signaling[J]. Chemistry & biodiversity, 2021, 18(6): e2100139.
- [22] CHEN W, ZHU L, WANG L, et al. A novel antithrombocytopenia agent, *Rhizoma cibotii*, promotes megakaryopoiesis and thrombopoiesis through the PI3K/AKT, MEK/ERK, and JAK2/STAT3 signaling pathways[J]. International journal of molecular sciences, 2022, 23(22): 14060.

责任编辑: 郎婧