

# 党参-茯苓-甘草水提物对学习记忆障碍小鼠的 抗氧化及免疫调节功效评价

徐飞飞<sup>1</sup>, 王梓林<sup>1</sup>, 王洁<sup>1</sup>, 李钦青<sup>1</sup>, 田雅娟<sup>1</sup>, 楚世峰<sup>2</sup>, 贺文彬<sup>1</sup>

(1. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 中医脑病学山西省重点实验室, 山西太原 030024)

(2. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050)

**摘要:** 本文旨在研究药食两用中药党参、茯苓、甘草水提物对学习记忆障碍小鼠的改善作用, 评价其抗氧化活性及免疫调节功效。腹腔注射氢溴酸东莨菪碱建立学习记忆障碍模型, 新物体识别实验评价水提物对学习记忆障碍小鼠的行为学改善作用; ELISA检测小鼠脑海马组织中 SOD、GSH-Px 酶活性及 MDA 含量, 血清 IL-2、TNF- $\alpha$  水平, 脾脏 NK 细胞活性。负重游泳实验评价水提物对正常小鼠的抗疲劳作用; 比重法测定胸腺指数与脾脏指数。结果发现, 水提物高剂量组 (40 g/kg·d) 的效果最佳, 在不影响小鼠自主活动的前提下, 能够使记忆障碍小鼠的新物体识别指数提高 18.35%; SOD、GSH-Px 分别提高了 65.56 U/mg、437.00 U/mg, MDA 降低了 6.30 nmol/mg; IL-2、TNF- $\alpha$  分别降低了 78.43 pg/mL、160.20 pg/mL, NK 细胞的活性提高了 2488.81 U/g。还能够使正常小鼠的负重游泳时间比正常组增加 60.12 s; 胸腺指数与脾脏指数分别增加了 0.06%与 0.10%, SOD、GSH-Px 分别提高了 79.52 U/mg、345.30 U/mg, MDA 降低了 1.05 nmol/mg, NK 细胞活性提高了 1816.31 U/g。这表明党参-茯苓-甘草水提物能够发挥其抗氧化、免疫调节功能, 对学习记忆障碍小鼠起到改善作用, 并且具有一定抗疲劳功效。

**关键词:** 党参; 茯苓; 甘草; 学习记忆障碍; 抗氧化; 自然杀伤细胞

文章编号: 1673-9078(2021)01-7-16

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.01.0647

## Evaluation of Antioxidant and Immunomodulatory Effects of *Radix codonopsis-Poria cocos-Radix glycyrrhizae* Water Extract in Mice with Learning and Memory Impairment

XU Fei-fei<sup>1</sup>, WANG Zi-lin<sup>1</sup>, WANG Jie<sup>1</sup>, LI Qin-qing<sup>1</sup>, TIAN Ya-juan<sup>1</sup>, CHU Shi-feng<sup>2</sup>, HE Wen-bin<sup>1</sup>

(1. Shanxi Key Laboratory of Chinese Medicine Encephalopathy, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024 China) (2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** To study the effects of traditional Chinese medicine *Radix codonopsis*, *poria cocos* and *Radix glycyrrhizae* water extract on learning and memory impaired mice, the antioxidant and immunomodulatory effects of water extract on learning and memory impaired mice and normal mice were evaluated. Intraperitoneal injection of scopolamine hydrobromide was used to model learning and memory impairment. ELISA was used to detect SOD, GSH-Px enzyme activity and MDA content in hippocampus of mice, serum IL-2, TNF- $\alpha$  level, and spleen NK

引文格式:

徐飞飞, 王梓林, 王洁, 等. 党参-茯苓-甘草水提物对学习记忆障碍小鼠的抗氧化及免疫调节功效评价[J]. 现代食品科技, 2021, 37(1): 7-16

XU Fei-fei, WANG Zi-lin, WANG Jie, et al. Evaluation of antioxidant and immunomodulatory effects of *Radix codonopsis-Poria cocos-Radix glycyrrhizae* water extract in mice with learning and memory impairment [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(1): 7-16

收稿日期: 2020-07-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473375); 山西省重点研发计划 (国际科技合作) 重大区域创新合作项目 (201803D421006; 201903D421018); 山西省回国留学人员科研资助项目 (2013-134); 晋药综合开发利用协同创新中心项目 (2018-JYXT-05)

作者简介: 徐飞飞 (1995-), 男, 硕士, 研究方向: 中药药理与毒理学

通讯作者: 贺文彬 (1977-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理学与健康产品研发

cell activity. The anti-fatigue effect of water extract on normal mice was evaluated in weight-bearing swimming experiment. Thymus index and spleen index were determined by gravity method. The results showed that the high dose of water extract (40 g/kg·d) had the best effect, and the novel object recognition index of memory impaired mice could be increased by 18.35% without affecting the independent activity of mice. SOD and GSH-Px increased by 65.56 U/mg, 437.00 U/mg, and MDA decreased by 6.30 nmol/mg. IL-2 and TNF- $\alpha$  decreased by 78.43 pg/mL, 160.20 pg/mL, and the activity of NK cell increased by 2488.81 U/g. It was also possible to increase the weight swimming time of normal mice by 60.12 s compared with the normal group. Thymus index and spleen index increased by 0.06% and 0.10%; SOD and GSH-Px increased by 79.52 U/mg and 345.30 U/mg, respectively, MDA decreased by 1.05 nmol/mg, and NK cell activity increased by 1816.31 U/g. The results showed that the water extract of *Radix Codonopsis-Poria cocos-Glycyrrhizae Radix* could improve the learning and memory impairment of mice and exert anti-fatigue effect on normal mice, its mechanism was related to its anti-oxidation and immunomodulatory function.

**Key words:** *Radix codonopsis*; *Poria cocos*; *Radix glycyrrhizae*; learning and memory impairment; antioxidation; natural killer cell

学习记忆障碍 (Learning and memory impairment) 作为机体正常衰老与痴呆之间的过渡阶段, 临床表现为信息获取和重现能力的缺失, 是评价阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的主要神经症状标准<sup>[1]</sup>。腹腔注射氢溴酸东莨菪碱是常用的建立学习与记忆能力损伤动物模型的方法, 它能够拮抗乙酰胆碱受体影响中枢神经系统的胆碱能功能, 还能使海马中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的酶活性降低, 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量升高<sup>[2-4]</sup>。现代医学研究认为, 脑氧化损伤是学习记忆障碍等神经系统退行性疾病的病理特征, 过量的氧自由基蓄积会导致神经元损伤或死亡, 影响大脑的学习与记忆功能, 因此减少氧自由基的形成及保护神经元免受自由基影响, 是改善学习记忆障碍的一种有效的途径<sup>[5-7]</sup>。中草药在中医基础理论指导下, 具有悠久的用药历史, 尤其是“药食同源”中药, 作为天然抗氧化剂安全营养, 对预防、治疗疾病有显著疗效<sup>[8,9]</sup>。

党参为多年生草本植物桔梗科党参 (*Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.) 的干燥根, 具有健脾补肺, 益气养血等功效, 其活性成分党参多糖, 能够清除自由基改善东莨菪碱诱导的记忆学习障碍<sup>[10]</sup>; 通过增强机体免疫应答水平, 参与细胞免疫和体液免疫过程<sup>[11]</sup>; 此外, 研究发现党参多糖能够提高机体耐缺氧能力<sup>[12,13]</sup>。《本草从新》曰: “参须上党者佳”, 本实验选用“药食同源”山西道地药材潞党参。茯苓作为“四君八珍”中药之一, 《神农本草经》将其列为上品, 有利水渗湿、健脾安神等功效, 其活性成分茯苓多糖对失眠健忘、免疫力低下等症状均有改善作用<sup>[14-16]</sup>。蜜炙甘草药性温和, 补脾和胃, 益气复脉, 能够改善脾气虚弱, 倦怠乏力, 心悸气短等症状<sup>[17,18]</sup>。研究发现甘草水提取物对阿尔茨海默病有一定的改善作用, 其活性成分甘草酸可通过抗炎、抗氧化等药理作用发挥脑保护功效<sup>[19,20]</sup>。

本研究将党参、茯苓、甘草三味药食两用中药材配伍, 通过氢溴酸东莨菪碱诱导的学习记忆障碍模型, 评价不同剂量党参-茯苓-甘草水提物的改善作用。分别检测小鼠海马中 SOD、GSH-Px 酶活力, 及 MDA 含量; 血清中白细胞介素-2 (interleukin 2, IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平; 脾脏中自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 活力, 探讨水提物改善学习记忆障碍的作用机制。此外, 还将党参-茯苓-甘草水提物作用于正常小鼠, 评价其抗疲劳功效。

## 1 材料与方法

### 1.1 受试动物

SPF 级雄性健康昆明 (KM) 小鼠, 体重 25±3 g, 100 只, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK (京) 2016-0006。小鼠于实验前 7 d 置于实验室适应环境, 室温 23±2 °C, 相对湿度 50%~60%, 12/12 h 明暗交替, 自由饮食、饮水。本文所做实验均获得伦理委员会批准。

### 1.2 试剂与仪器

潞党参, 购自山西省振晋堂中药材发展有限公司, 批号: 20190603; 茯苓、甘草, 购自山西元和堂中药有限公司, 批号: 1907005、190502; 盐酸多奈哌齐, 购自卫材 (中国) 药业有限公司, 批号: 1902038; 氢溴酸东莨菪碱, 购自湖北佳诺信生物化工有限公司; SOD、GSH-Px、MDA 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所; IL-2、TNF- $\alpha$ 、NK 试剂盒, 均购自研吉生物 (WKSUBIO) 有限公司, 批号: 20191102、20191201、20191206。

Heraeus Multifuge X1R 高速冷冻离心机, 赛默飞世尔科技公司; R540 增强型动物麻醉机, 深圳市瑞沃德生命科技有限公司; VERSA max-BNRO5709 酶标

仪, 上海美谷分子仪器有限公司; XR-XZ301 小鼠旷场及分析系统, 上海欣软信息科技有限公司; THZ-92B 气浴恒温箱, 上海博讯实业有限公司; EX125DZH 电子分析天平, 奥豪斯仪器(上海)有限公司。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 党参-茯苓-甘草水提物制备

取潞党参粗粉、茯苓粗粉各 100 g, 甘草 20 g (质量比 5:5:1), 按照《中国药典》2015 年版蜜炙法通则 0213 方法对甘草进行炮制, 制得蜜炙甘草。上述三味中药加 10 倍量的水浸泡 1 h, 煎煮 1.5 h。过滤, 药渣加 8 倍量水煎煮 1 h。过滤, 合并两次滤液, 常压浓缩至 1 mL 药液相当于原药材 1 g。取 10、20、40 mL 水煎液加三蒸水, 得剂量为 10、20、40 g/kg 的药液, 即党参-茯苓-甘草低、中、高剂量, 置于 4 °C 冰箱贮存备用。

#### 1.3.2 实验动物分组

100 只 KM 小鼠中选取 60 只, 随机分为 6 组: 正常组, 模型组, 党参-茯苓-甘草低、中、高剂量组 (10、20、40 g/kg), 阳性药组, 每组 10 只。正常组、模型组小鼠每日灌胃生理盐水, 党参-茯苓-甘草低、中、高剂量灌胃 10、20、40 g/kg 剂量水提物, 阳性药组灌胃盐酸多奈哌齐 (1.5 mg/kg), 灌胃剂量为 10 mL/kg·d, 不间断给药 30 d, 进行党参-茯苓-甘草水提物对学习记忆障碍小鼠的影响实验。另 40 只 KM 小鼠, 随机分为 4 组: 空白组, 党参-茯苓-甘草低、中、高剂量组, 每组 10 只, 进行党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠的影响实验。

#### 1.3.3 党参-茯苓-甘草水提物对学习记忆障碍小鼠的影响

##### 1.3.3.1 对自主活动的影响

小鼠于第 30 d 灌胃结束 30 min 后, 进行旷场实验。用 SuperMaze 动物行为学视频分析软件将敞箱平均分为九格, 小鼠每穿过一格记为一分, 即水平得分; 记录在敞箱内站立以及理毛次数总和, 一次记一分, 即垂直得分。各组小鼠依次置于敞箱内, 适应 2 min 后记录小鼠在 5 min 内的水平得分与垂直得分。用 75%乙醇对敞箱进行擦拭, 除去上一只小鼠的气味后, 将下一只小鼠放入。

##### 1.3.3.2 对新物体识别的影响

新物体识别实验分为适应、熟悉和测试 3 个阶段。实验第 30 d 自主活动测试内容即为适应阶段; 第 31 d, 将两个完全相同的木方块 (旧物体) 放入实验箱内对称的位置处, 两物体距离侧箱壁、箱后壁的距离均相等, 将小鼠从旷场箱中距物体等距离处放入, 让小鼠

在试验箱内自由探究 10 min, 即为熟悉阶段; 第 32 d, 将其中一个木方块换为另一个大小相近颜色为红色的木三角块 (新物体), 采用 SuperMaze 分析软件, 分别记录小鼠 5 min 对木三角块和木方块的探究时间, 计算新物体识别指数, 即测试阶段。

$$\text{新物体识别指数 (\%)} = \frac{\text{新物体探索时间}}{\text{新物体} + \text{旧物体探索时间}} \times 100\%$$

本阶段每只小鼠在放入敞箱 20 min 前, 正常组小鼠腹腔注射生理盐水, 模型组、党参-茯苓-甘草组、阳性药组小鼠腹腔注射氢溴酸东莨菪碱 (2 mg/kg) 造成记忆障碍。实验时需清理小鼠在实验箱内的排泄物, 并用 75%乙醇擦拭实验箱及识别物体, 消除对下一只小鼠实验的影响。

##### 1.3.3.3 对小鼠脑组织抗氧化系统的影响

行为学试验结束后, 异氟烷麻醉小鼠, 记录体重。眼眶取血后脱颈椎处死, 迅速于冰上断头取脑, 用生理盐水冲掉血液, 取海马、脾脏、胸腺, 滤纸擦干后称重, 置于 -20 °C 保存备用。ELISA 试剂盒检测小鼠海马中 SOD、GSH-Px、MDA 的含量。

##### 1.3.3.4 对小鼠血液细胞因子及脾脏自然杀伤细胞活性的影响

小鼠血液离心 (3000 r/min, 15 min), 取上清液分装备用。ELISA 试剂盒分别测定小鼠血清中 IL-2、TNF- $\alpha$  的含量, 以及小鼠脾脏中 NK 细胞活性。

#### 1.3.4 党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠的影响

##### 1.3.4.1 抗疲劳负重游泳实验

小鼠于第 30 d 灌胃结束 30 min 后, 每只动物尾部负重铅片 (体重 $\times$ 0.5 g), 置于水箱中 (50 $\times$ 50 $\times$ 40 cm), 水深约为 30 cm, 水温 25 $\pm$ 2 °C, 记录每只动物放进水箱至放弃游泳并下沉的时间。

##### 1.3.4.2 对抗氧化系统及免疫系统的影响

操作同 1.3.3.3, 计算小鼠海马中 SOD、GSH-Px、MDA 的含量。采用称重法, 计算得出胸腺、脾脏指数, 并测定脾脏 NK 细胞活性。

$$\text{胸腺 (脾脏) 指数 (\%)} = \frac{\text{胸腺 (脾脏) 质量}}{\text{体质量}} \times 100\%$$

### 1.4 数据处理

实验结果均为计量资料, 实验数据以均数 $\pm$ 标准差 (mean $\pm$ SD) 表示, 采用 GraphPad Prism 6.02 统计软件进行单因素方差分析 (One-way ANOVA),  $p < 0.05$  视为具有显著性差异。

## 2 结果与讨论

## 2.1 党参-茯苓-甘草水提物对学习记忆障碍小鼠的影响

### 2.1.1 对自主活动的影响

本研究将以新物体识别行为学实验对小鼠学习记忆能力进行评价,需确保各组小鼠的自主活动无显著差别,采用 Li 等人<sup>[21]</sup>的方法,对小鼠自主活动指标水平得分与垂直得分进行统计分析。如表 1 所示,各组小鼠水平得分与垂直得分无显著差异 ( $p>0.05$ ),表明不同剂量党参-茯苓-甘草水提物对小鼠的自主活动不产生显著影响,可进行新物体识别行为学测试。

表 1 党参-茯苓-甘草水提物对小鼠自主活动的影响

**Table 1 Effect of *Radix codonopsis*-*Poria cocos*-*Radix glycyrrhizae* water extract on mouse autonomous activities**

组别	水平得分/分	垂直得分/分
正常组	139.29±23.34	28.86±7.27
模型组	145.37±24.61	28.13±3.94
党参-茯苓-甘草组/(g/kg)		
10	168.25±30.97	28.60±6.62
20	144.14±38.27	25.71±4.23
40	155.67±17.01	27.38±6.37
阳性药组	128.14±38.70	29.17±7.36

### 2.1.2 对新物体识别指数的影响

新物体识别法是用于评价学习记忆能力使用最广泛的行为学测试方法<sup>[22-25]</sup>。Lueptow 等<sup>[22]</sup>研究发现,相比于 Morris 水迷宫、被动回避等其他行为学测试,新物体识别测试能够利用啮齿类动物对新异物探索的天性,使其在接近自然条件下做出反应,该测试方法不会对实验对象造成积极或消极刺激,能够避免因应激引起行为变化。

表 2 党参-茯苓-甘草水提物对学习记忆障碍小鼠海马抗氧化系统的影响

**Table 2 Effect of *Radix codonopsis*-*Poria cocos*-*Radix glycyrrhizae* water extract on hippocampal antioxidant system of learning and memory impairment mice**

组别	SOD/(U/mg prot)	GSH-Px/(U/mg prot)	MDA/(nmol/mg)
正常组	134.62±1.52	797.22±19.29	9.56±1.04
模型组	79.66±2.22**	429.75±15.27**	18.03±0.95**
党参-茯苓-甘草组/(g/kg)			
10	117.71±1.03 <sup>#</sup>	747.68±19.58 <sup>#</sup>	15.86±1.41 <sup>#</sup>
20	145.72±2.48 <sup>#</sup>	792.30±26.12 <sup>#</sup>	12.42±0.79 <sup>#</sup>
40	145.22±2.88 <sup>#</sup>	866.75±48.47 <sup>#</sup>	11.73±1.21 <sup>#</sup>
阳性药组	146.76±1.30 <sup>#</sup>	738.37±24.42 <sup>#</sup>	10.92±0.44 <sup>#</sup>

注:与正常组比较,\*\*表示差异极显著( $p<0.01$ );与模型组比较,<sup>#</sup>表示差异显著( $p<0.05$ ),<sup>##</sup>表示差异极显著 $p<0.01$ 。表 3 同。

### 2.1.3 对海马内抗氧化系统的影响

有研究表明,脑组织对氧化损伤较敏感,SOD、GSH-Px 及 MDA 是评价氧化应激的重要指标<sup>[26]</sup>。由表 2 可知,与正常组相比,模型组小鼠海马中 SOD、

如图 1 所示,在新物体识别实验中,正常小鼠在对木方块(旧物体)有记忆的情况下,对木三角块(新物体)探索时间增加,所以正常组新物体识别指数大于 50%;氢溴酸东莨菪碱建立的记忆障碍模型小鼠,由于对木方块的记忆模糊,视木方块与木三角块均为新物体,并且对二者的探索时间相当,所以其新物体识别指数下降至 50%左右,与正常组相比显著降低(51.12±5.80 v.s 73.65±7.39, \*\* $p<0.01$ ),说明小鼠对熟悉的旧物体的记忆模糊,学习记忆障碍模型建立成功,趋势与 Li 等研究相同<sup>[21]</sup>。水提物处理后,党参-茯苓-甘草低、中、高剂量组均能够显著增加模型鼠的新物体识别指数(62.97±4.45 v.s 51.12±5.80; 64.32±5.21 v.s 51.12±5.80; 69.41±7.12 v.s 51.12±5.80),均表现出极显著差异(<sup>##</sup> $p<0.01$ ),以高剂量组(40 g/kg)效果最明显,说明不同剂量党参-茯苓-甘草水提物能够小鼠对记忆障碍起到一定的改善作用。

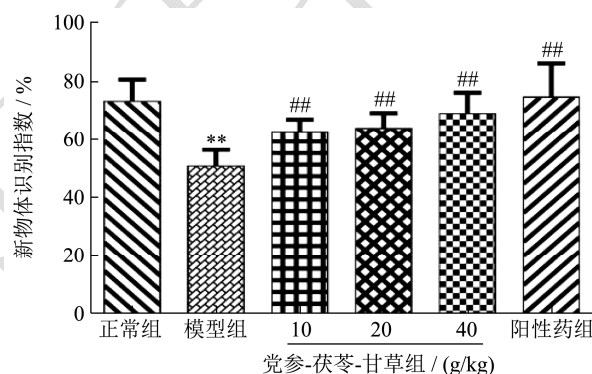


图 1 党参-茯苓-甘草水提物对认知障碍小鼠新物体识别指数的影响

**Fig.1 Effect of *Radix codonopsis*-*Poria cocos*-*Radix glycyrrhizae* water extract on novel objects recognition index of learning and memory impairment mice**

GSH-Px 酶活力分别降低了 41%、46%,MDA 水平升高了 88.6%,差异极显著 (\*\* $p<0.01$ ),说明学习记忆障碍小鼠脑中的氧化系统与抗氧化系统失衡。而经过不同剂量党参-茯苓-甘草水提物处理后,小鼠海马中

SOD、GSH-Px 酶活力均显著升高，高于模型组 ( $^{##}p<0.01$ )，MDA 显著降低 ( $^{#}p<0.05$ ,  $^{##}p<0.01$ )，作用效果呈量-效关系，其中高剂量组表现出与阳性药相接近的效果 ( $^{##}p<0.01$ )。表明党参-茯苓-甘草水提取物可有效提高学习记忆障碍小鼠脑海马组织中 SOD、GSH-Px 活性，降低过氧化产物 MDA 以延缓氢溴酸东莨菪碱所致的脑组织氧化应激，其中高剂量抗氧化效果最佳。学习与记忆作为脑的高级功能，是两种相联系且复杂的神经过程，学习记忆功能障碍是多因素诱导的结果<sup>[27,28]</sup>。Lawrence<sup>[29]</sup>提出在学习记忆障碍阶段进行适当干预，是防止疾病进一步演化成痴呆的新方法。近年来，中药在治疗疾病的应用中，表现出有效的抗氧化活性及其他广泛的药理作用<sup>[30,31]</sup>。李启艳等<sup>[32]</sup>通过党参多糖干预 D-半乳糖所致衰老小鼠，发现能够显著提高小鼠血清与肝脏中 SOD、GSH-Px 酶活性，降低 MDA 含量；并且研究发现，潞党参中多糖、焯苷含量优于其他产地党参，具有良好的抗氧化活性<sup>[33]</sup>。在卢华杰等<sup>[34]</sup>的抗氧化试验研究中，发现茯苓中水溶性多糖与酸性多糖均能够对羟基自由基产生清除作用，且水溶性多糖清除率高于酸性多糖。早在上世纪，Kenzo 等<sup>[35]</sup>发现甘草素清除活性氧能力是维生素 E 的 3 倍，甘草提取物在现代食品研究中常作为甜味剂、抗氧化剂等多种食品添加剂被广泛应用<sup>[36]</sup>，本实验得到的党参-茯苓-甘草水提取物具有抗氧化活性结论与上述研究结论相符。

### 2.1.4 对血清细胞因子的影响

表 3 党参-茯苓-甘草水提取物对认知障碍小鼠血清细胞因子的影响

Table 3 Effect of *Radix codonopsis-Poria cocos-Radix glycyrrhizae* water extract on serum cytokines of learning and memory impairment mice

组别	IL-2/(pg/mL)	TNF- $\alpha$ /(pg/mL)
正常组	61.18 $\pm$ 3.58	177.38 $\pm$ 27.16
模型组	226.85 $\pm$ 23.64 <sup>**</sup>	470.70 $\pm$ 34.72 <sup>**</sup>
党参-茯苓-甘草组(g/kg)		
10	224.56 $\pm$ 6.59	431.58 $\pm$ 18.63
20	178.21 $\pm$ 19.14 <sup>###</sup>	380.61 $\pm$ 22.28 <sup>###</sup>
40	148.42 $\pm$ 13.73 <sup>###</sup>	310.50 $\pm$ 44.38 <sup>###</sup>
阳性药组	95.29 $\pm$ 7.78 <sup>###</sup>	242.09 $\pm$ 29.33 <sup>###</sup>

病理条件下，氧化应激能够引起炎症反应，炎症反应也能够诱导氧化应激，二者形成恶循环，加重神经病变<sup>[37]</sup>。本实验通过检测小鼠血清中 IL-2、TNF- $\alpha$  评价党参-茯苓-甘草水提取物的免疫调节作用。由表 3 可知，若以正常组血清中炎症因子 IL-2、TNF- $\alpha$  为 100%，学习记忆障碍模型组小鼠血清中 IL-2、TNF- $\alpha$  水平则明显升高到 370.79%、265.36%，差异极显著

( $^{**}p<0.01$ )。经过党参-茯苓-甘草水提取物处理后，中、高剂量组小鼠血清中 IL-2 下降到 291.29%、242.60% ( $^{##}p<0.01$ )，TNF- $\alpha$  水平均显著降低到 214.57%、175.05% ( $^{##}p<0.01$ )。Petitto 等<sup>[38]</sup>发现大脑中 IL-2 缺乏与免疫系统之间的复杂相互作用可能会改变大脑学习和记忆过程，认为 IL-2 缺乏会导致神经生物学异常。不过，Eleanor 等<sup>[39]</sup>证实轻度认知功能障碍患者外周炎症反应增加，炎症因子 IL-2 与 TNF- $\alpha$  水平升高，认为炎症是造成 AD 早期病症的主要原因之一，与本研究结果相一致。在病理条件下，炎症趋化因子在协调天然和获得性免疫反应中起关键作用，其引起的炎症反应对机体稳态起着保护性效应，同时过度的炎症反应又能够损伤机体，导致机体稳态失调<sup>[40]</sup>。此外，相关研究表明，潞党参能够抑制 TNF- $\alpha$ R I、IL-15R 基因的表达来降低炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-15 水平<sup>[41,42]</sup>；茯苓多糖作用于免疫缺陷鼠后也能够调节 IL-2、TNF 发挥免疫调节活性<sup>[43]</sup>；蜜炙甘草可促进小鼠 T、B 淋巴细胞增殖，相比甘草生品更能增加小鼠的免疫功能<sup>[44]</sup>，结合本实验结果，可以说明党参-茯苓-甘草水提取物 (20 g/kg、40 g/kg) 对学习记忆障碍小鼠具有有效的免疫调节作用。

### 2.1.5 对脾脏自然杀伤细胞活性的影响

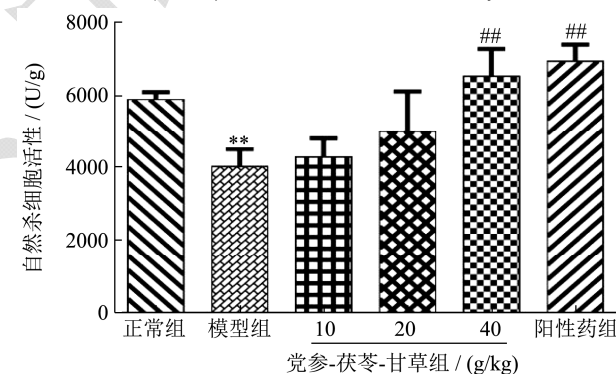


图 2 党参-茯苓-甘草水提取物对认知障碍小鼠脾脏 NK 细胞活性的影响

Fig.2 Effect of *Radix codonopsis-Poria cocos-Radix glycyrrhizae* water extract on activity of spleen NK cells of learning and memory impairment mice

党参-茯苓-甘草水提取物对小鼠脾脏 NK 细胞活性的影响见图 2。学习记忆障碍模型组小鼠脾脏中 NK 细胞活性较正常组显著降低 (4022.51 $\pm$ 556.35 v.s 5874.81 $\pm$ 233.19,  $^{**}p<0.01$ )，党参-茯苓-甘草各剂量组能够提高模型小鼠脾脏中 NK 细胞活性 (4281.31 $\pm$ 593.52 v.s 4022.51 $\pm$ 556.35；4989.67 $\pm$ 1278.82 v.s 4022.51 $\pm$ 556.35；6511.32 $\pm$ 869.33 v.s 4022.51 $\pm$ 556.35)，随着剂量的增加，NK 细胞活性也显著增强，且高剂量组差异极显著 ( $^{##}p<0.01$ )。细胞因子 IL-2、

TNF- $\alpha$  对 NK 细胞的活化和分化有调节作用, NK 细胞主要分布于脾脏与外周血, 是抗肿瘤、抗感染的重要免疫因素, 参与机体免疫调节<sup>[45,46]</sup>。传统中医理论认为党参、茯苓、炙甘草均具有健脾功效, 所以本实验对小鼠脾脏中自然杀伤 (NK) 细胞活性进行测定, 发现高剂量党参-茯苓-甘草水提物 (40 g/kg) 可有效增强记忆障碍小鼠机体免疫力。一般而言, IL-2、TNF- $\alpha$  能够刺激 NK 细胞增殖<sup>[47]</sup>, 实验结果“2.1.4”中发现水提物对炎症因子 IL-2、TNF- $\alpha$  起到抑制作用, 则水提物作用后 NK 细胞活性应呈现降低趋势, 但检测结果却相反, 初步认为可能与检测样本的来源不同相关。不过已有相关报道与本实验结果趋势一致, 认为党参 (提取物)、茯苓 (茯苓多糖)、甘草 (甘草酸、甘草甜素) 均能够促进 NK 细胞增殖<sup>[48-50]</sup>。

## 2.2 党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠的影响

### 2.2.1 对小鼠负重游泳的影响

运动耐力的下降能直观的反映机体处于疲劳状态, 负重游泳是衡量药物及保健食品抗疲劳特性最常选择的评价指标<sup>[51,52]</sup>。本实验通过记录游泳时间的长短以反映小鼠耐力<sup>[12,53,54]</sup>, 党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠负重游泳时间的影响见图 3。结果显示, 党参-茯苓-甘草低、中、高剂量组均能够延长正常小鼠游泳时间 (97.38 $\pm$ 26.14 v.s 67.88 $\pm$ 14.16; 118.00 $\pm$ 27.11 v.s 67.88 $\pm$ 14.16; 128.00 $\pm$ 29.66 v.s 67.88 $\pm$ 14.16), 且中剂量与高剂量组延长率高达 73.84%及 88.57%, 差异极显著 (\*\* $p$ <0.01)。张天红等<sup>[53]</sup>发现潞党参提取液能显著延长小鼠运动耐力, 并且彭梅等认为党参粗提多糖是通过抑制尿素氮的产生和控制乳酸的含量, 从而达到

到抗疲劳的作用<sup>[12]</sup>; 同样, 符辉<sup>[54]</sup>、楚丽雅<sup>[55]</sup>等通过运动耐力及生化指标的测定, 发现茯苓多糖与甘草水提物也均能够降低尿囊素及乳酸含量, 延长小鼠负重游泳时间, 本实验结果与他们的结论一致, 说明党参-茯苓-甘草水提物具有一定的抗疲劳作用。

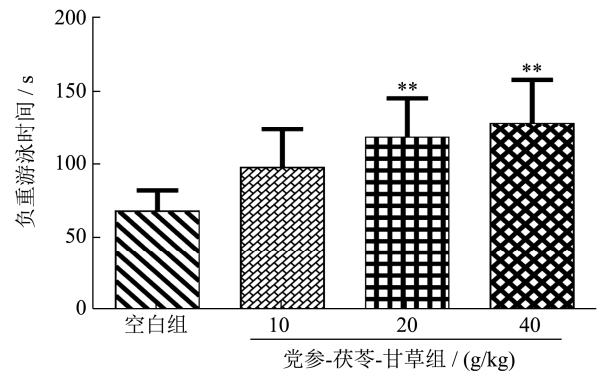


图 3 党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠负重游泳的影响

Fig.3 Effect of *Radix codonopsis-Poria cocos-Radix glycyrrhizae* water extract on weight-bearing swimming of normal mice

### 2.2.2 对小鼠抗氧化系统的影响

同样, 我们对党参-茯苓-甘草水提物的抗氧化活性进行了重复验证, 判断其是否能够显著调节正常小鼠脑组织的抗氧化系统。如表 4 所示, 与空白组相比, 党参-茯苓-甘草高剂量组小鼠海马中 SOD 酶活力显著升高 (\*\* $p$ <0.01); 党参-茯苓-甘草低、中、高剂量组 GSH-Px 酶活力显著升高 (\*\* $p$ <0.01), MDA 水平显著降低 (\* $p$ <0.05, \*\* $p$ <0.01), 高剂量组依然能显著升高 SOD、GSH-Px 酶活力, 增加约正常组指标的一半 (48.20%、57.07%), 进一步证明党参-茯苓-甘草水提物对小鼠脑海马的抗氧化活性。

表 4 党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠海马抗氧化系统的影响

Table 4 Effect of *Radix codonopsis-Poria cocos-Radix glycyrrhizae* water extract on hippocampal antioxidant system of normal mice

组别	SOD/(U/mg prot)	GSH-Px/(U/mg prot)	MDA/(nmol/mg)
空白组	164.99 $\pm$ 8.55	605.07 $\pm$ 25.61	9.20 $\pm$ 0.60
党参-茯苓-甘草组/(g/kg)	10	164.98 $\pm$ 5.62	826.68 $\pm$ 39.42**
	20	171.96 $\pm$ 1.15	876.33 $\pm$ 33.00**
	40	244.51 $\pm$ 2.53**	950.37 $\pm$ 34.47**

注: 与空白组比较, \*表示差异显著  $p$ <0.05, \*\*表示差异极显著  $p$ <0.01。表 5 同。

表 5 党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠免疫系统的影响

Table 5 Effect of *Radix codonopsis-Poria cocos-Radix glycyrrhizae* water extract on immune system of normal mice

组别	胸腺指数/%	脾脏指数/%	自然杀伤细胞活性/(U/g)
空白组	0.17 $\pm$ 0.04	0.27 $\pm$ 0.06	4195.85 $\pm$ 473.50
党参-茯苓-甘草组/(g/kg)	10	0.18 $\pm$ 0.04	5579.13 $\pm$ 774.29*
	20	0.22 $\pm$ 0.04	5467.52 $\pm$ 369.21*
	40	0.23 $\pm$ 0.03*	6012.16 $\pm$ 460.09**

### 2.2.3 对小鼠免疫系统的影响

本研究采用任颖朗等<sup>[56]</sup>的方法,通过对胸腺与脾脏指数的分析,以及自然杀伤细胞活性的检测,简单判断党参-茯苓-甘草水提物对细胞免疫与体液免疫的影响。由表 5 可知,党参-茯苓-甘草水提物高剂量组能够显著增加正常小鼠胸腺指数与脾脏指数(\* $p < 0.05$ );而且党参-茯苓-甘草低、中、高剂量组能够使小鼠脾脏中 NK 细胞活性增加 32.97%(\* $p < 0.05$ )、30.31%(\* $p < 0.05$ )与 43.29%(\*\* $p < 0.01$ )。胸腺与脾脏都是机体重要的免疫器官,胸腺能够产生 T 淋巴细胞和分泌胸腺素,参与细胞免疫;脾脏中有丰富的 B 淋巴细胞,与体液免疫密切相关,所以脏器指数在一定程度上能够反映机体免疫功能的强弱<sup>[57]</sup>。本实验结果说明党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠免疫系统能够起到一定的调节作用。

## 3 结论

3.1 党参-茯苓-甘草水提物对学习记忆障碍的改善作用实验中,低、中、高剂量党参-茯苓-甘草水提物分别使记忆障碍小鼠的新物体识别指数提高 11.85%、13.2%与 18.35%;各剂量水提物能够显著提高海马组织清除自由基酶 SOD、GSH-Px 活性,降低脂质过氧化产物 MDA 水平。此外,血清中炎症因子 IL-2、TNF- $\alpha$  也显著降低;高剂量党参-茯苓-甘草水提物还能够使学习记忆障碍小鼠脾脏中 NK 细胞的活性提高 2488.81 U/g。党参-茯苓-甘草水提物能够发挥抗氧化活性,提高记忆障碍小鼠机体的免疫力。

3.2 党参-茯苓-甘草水提物对正常小鼠抗疲劳、免疫调节作用实验中,中剂量与高剂量党参-茯苓-甘草水提物均能够显著延长小鼠的负重游泳时间,比正常鼠分别增加 50.12 s、60.12 s;水提物还能够显著提高正常鼠胸腺指数与脾脏指数,及酶 SOD、GSH-Px、NK 细胞活性;显著降低过氧化产物 MDA 水平。该结果重复验证了的党参-茯苓-甘草水提物抗氧化活性与免疫调节作用,而且发现水提物能够对正常鼠起到抗疲劳的效果。

3.3 党参-茯苓-甘草水提物能够对学习记忆障碍小鼠起到改善作用,作用机制与抗氧化、免疫调节活性相关,并且党参-茯苓-甘草水提物还具有抗疲劳的作用。这为今后参苓草口服液功能保健食品提供了实验基础,更为“药食同源”中药对疾病的预防、治疗与保健功能提供研究依据,使其在保健食品行业中具有可观的研究与开发前景。

## 参考文献

- [1] Sanford A M. Mild cognitive impairment [J]. Clinics in Geriatric Medicine, 2017, 33(3): 325-337
- [2] Li T, Xie J, Wang Y, et al. Protective effects of aloe-emodin on scopolamine-induced memory impairment in mice and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, 24(23): 5385-5389
- [3] Ferreira M E, De Vasconcelos A S, Da Costa V T, et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease: should we keep trying antioxidant therapies? [J]. Cell Mol Neurobiol, 2015, 35(5): 595-614
- [4] Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies [J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2010, 34(8): 1307-1350
- [5] Rhanama S, Rabiei Z, Alibabaei Z, et al. Anti-amnesic activity of citrus aurantium flowers extract against scopolamine-induced memory impairments in rats [J]. Neurological Sciences, 2015, 36(4): 553-560
- [6] Wang F, Fangfang Z, Guo X, et al. Effects of volatile organic compounds and carbon monoxide mixtures on learning and memory, oxidative stress, and monoamine neurotransmitters in the brains of mice [J]. Toxicol Ind Health, 2018, 34(3): 178-187
- [7] Matthew Z, Alex N, Wolff M K, et al. Markers of oxidative damage to lipids, nucleic acids and proteins and antioxidant enzymes activities in Alzheimer's disease brain: a meta-analysis in human pathological specimens [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2018, 115: 351-360
- [8] 高建平,刘春生,秦雪梅,等.晋产道地药材资源及其种植、产地加工与质量标准研究概况[J].中国实验方剂学杂志,2018, 24(24):1-6  
GAO Jian-ping, LIU Chun-sheng, QIN Xue-mei, et al. Advance of medical plant source and technologies for daodi medicinal material planting, processing and quality control in Shanxi province [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24(24): 1-6
- [9] 薛立英,高丽,秦雪梅,等.药食同源中药抗衰老研究进展[J].食品科技,2017,38(15):302-309  
XUE Li-ying, GAO Li, QIN Xue-mei, et al. A review of recent literature on anti-aging activity of medicinal and edible traditional Chinese herbs [J]. Food Science & Technology, 2017, 38(15): 302-309
- [10] 张振东,吴兰芳,景永帅,等.党参多糖对小鼠学习记忆作用研究[J].山地农业生物学报,2010,29(3):242-245  
ZHANG Zhen-dong, WU Lan-fang, JING Yong-shuai, et al.

- Effect of polysaccharides from radix *Codonopsis* (DSP) on the ability of learning and memory of mice [J]. Journal of Mountain Agriculture and Biology, 2010, 29(3): 242-245
- [11] Zou Y F, Zhang Y Y, Fu Y P, et al. A polysaccharide isolated from *Codonopsis pilosula* with immunomodulation effects both *in vitro* and *in vivo* [J]. Molecules, 2019, 24(20): 3632
- [12] 彭梅,张振东,杨娟.土党参多糖对小鼠的抗疲劳作用[J].食品科学,2011,32(19):224-226  
PENG Mei, ZHANG Zhen-dong, YANG Juan. Anti-fatigue effect of polysaccharides from *Campanumoea javanica* Bl. in mice [J]. Journal of Food Science, 2011, 32(19): 224-226
- [13] He J Y, Ma N, Zhu S, et al. The genus *Codonopsis* (Campanulaceae): a review of phytochemistry, bioactivity and quality control [J]. Journal of Natural Medicines, 2015, 69(1): 1-21
- [14] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等.茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].中草药,2020,51(10): 2703-2717  
DENG Tao-mei, PENG Dai-yin, YU Nian-jun, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Poria cocos* and predictive analysis on quality markers [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(10): 2703-2717
- [15] 崔鹤蓉,王睿林,郭文博,等.茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(5):694-700  
CUI He-rong, WANG Rui-lin, GUO Wen-bo, et al. Research advance in chemical components, pharmacological activities and clinical application of *Poria cocos* [J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2019, 34(5): 694-700
- [16] 侯玮婷,罗佳波.复方茯苓多糖口服液抗肿瘤作用和免疫调节功能的初步研究[J].中药药理与临床,2017,33(2):78-81  
HOU Wei-ting, LUO Jia-bo. Preliminary study on anti-tumor effect and immunomodulatory function of compound *Poria cocos* polysaccharide oral liquid [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2017, 33(2): 78-81
- [17] 冯磊,李响,孟繁平,等.炙甘草多糖对小鼠巨噬细胞再极化的影响[J].中国免疫学杂志,2020,36(9):1080-1085  
FENG Lei, LI Xiang, MENG Fan-ping, et al. Affection of polysaccharide from roasted Radix *Glycyrrhizae* on mouse macrophage repolarization [J]. Chinese Journal of Immunology, 2020, 36(9): 1080-1085
- [18] 段秀俊,刘培,叶花,等.多指标一测多评-响应曲面法优选蜜炙甘草的最佳炮制工艺[J].中草药,2020,51(2):364-371  
DUAN Xiu-jun, LIU Pei, YE Hua, et al. Optimization of best processing technology of *Glycyrrhizae* Radix et *Rhizoma praeparatum* Melle by multi-index QAMS-response surface methodology [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(2): 364-371
- [19] 张耀峰.甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J].中医临床研究,2019,11(9):141-142  
ZHANG Yao-feng. Research progress on pharmacological activities of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch and its active components [J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2019, 11(9): 141-142
- [20] 张明发,金玉洁,沈雅琴.甘草酸保护脑损伤及改善记忆功能的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2013,36(1):59-63  
ZHANG Ming-fa, JIN Yu-jie, SHEN Ya-qin. Advances in pharmacologic study on encephalic injury protection and memory improvement of glycyrrhizic acid [J]. Drug Evaluation Research, 2013, 36(1): 59-63
- [21] LI Qin-qing, XU Fei-fei, ZHANG Qi, et al. Effect of  $\alpha$ -asarone on ethanol-induced learning and memory impairment in mice and its underlying mechanism [J]. Life Sciences, 2019, 238: 116898
- [22] Lueptow L M. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice [J]. Journal of Visualized Experiments, 2017, 126: 55718
- [23] Lourenco M V, Frozza R L, Freitas G B, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models [J]. Nature Medicine, 2019, 25(1): 165-175
- [24] Arbogast T, Razaz P, Ellegood J, et al. Kctd13-deficient mice display short-term memory impairment and sex-dependent genetic interactions [J]. Human Molecular Genetics, 2018, 28(9): 1474-1486
- [25] Delrobaei F, Fatemi I, Shamsizadeh A, et al. Ascorbic acid attenuates cognitive impairment and brain oxidative stress in ovariectomized mice [J]. Pharmacological Reports, 2018, 71(1): 133-138
- [26] Ahmad G, Iraj S, Masoumeh N, et al. Effects of *Hypericum scabrum* extract on learning and memory and oxidant/antioxidant status in rats fed a long-term high-fat diet [J]. Metabolic Brain Disease, 2017, 32(4): 1255-1265
- [27] Abbas G, Mahmood W, Khan F. Can memory exist outside of brain and be transferred? Historical review, issues & ways forward [J]. Medical Hypotheses, 2017, 109: 106-110
- [28] An L, Han X, Li H, et al. Effects and mechanism of cerebroprotein hydrolysate on learning and memory ability in mice [J]. Genetics and Molecular Research, 2016, 15(3): 2-10
- [29] Lawrence H, Alireza A, Stephen S. Alzheimer's disease in



- primary care: the significance of early detection, diagnosis, and intervention [J]. *The American Journal of Medicine*, 2017, 130(6): 756
- [30] HUANGFU Jie-qiong, LIU Jin, SUN Zheng, et al. Antiaging effects of astaxanthin-rich alga *Haematococcus pluvialis* on fruit flies under oxidative stress [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(32): 7800-7804
- [31] GAO Shi-man, LIU Jiu-shi, WANG Min, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Codonopsis*: a review [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, 219: 50-70
- [32] 李启艳,祝清芬,刘春霖,等.党参多糖分离纯化及抗氧化活性研究[J].*中草药*,2017,48(5):907-912  
LI Qi-yan, ZHU Qing-fen, LIU Chun-lin, et al. Isolation and purification of *Codonopsis pilosula* polysaccharide and its anti-oxidant activity [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2017, 48(5): 907-912
- [33] 胡建燃,郭阳,李平.潞党参多糖的提取及其抗氧化活性分析[J].*中国食品添加剂*,2016,07,93-96  
HU Jian-ran, GUO Yang, LI Ping. Analysis of *Lu Codonopsis pilosula* polysaccharide's extraction and its antioxidant activities [J]. *China Food Additives*, 2016, 7, 93-96
- [34] 卢华杰,卢燕,刘焱文.茯苓多糖抗氧化作用研究[J].*食品研究与开发*,2014,35(23):1-3  
LU Hua-jie, LU Yan, LIU Yan-wen. Study on antioxidant properties of polysaccharides from *Poria cocos* [J]. *Food Research and Development*, 2014, 35(23): 1-3
- [35] Kenzo O, Yuki-yoshi T, Masaji Y, et al. Identification of antimicrobial and antioxidant constituents from licorice of Russian and Xinjiang origin [J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1989, 37(9): 2528-2530
- [36] 徐谓,李洪军,贺稚非.甘草提取物在食品中的应用研究进展[J].*食品与发酵工业*,2016,42(10): 274-281  
XU Wei, LI Hong-jun, HE Zhi-fei. Research advances in application of licorice extracts as food additives [J]. *Food and Fermentation Industries*, 2016, 42(10): 274-281
- [37] CHIANG Ming-chang, Christopher J N, CHENG Yi-chuan. Resveratrol activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against amyloid-beta-induced inflammation and oxidative stress [J]. *Neurochemistry International*, 2018,115: 1-10
- [38] Petitto J M, Cushman J D, HUANG Zhi. Effects of brain-derived IL-2 deficiency and the development of autoimmunity on spatial learning and fear conditioning [J]. *Journal of Neurological Disorders*, 2015, 3(1): 196
- [39] Eleanor K, John T O, Paul D, et al. Peripheral inflammation in mild cognitive impairment with possible and probable Lewy body disease and Alzheimer's disease [J]. *International Psychogeriatrics*, 2019, 31(4): 551-560
- [40] Haroon E, Miller AH. Inflammation effects on brain glutamate in depression: mechanistic considerations and treatment implications [J]. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2017, 31, 173-198
- [41] 冯馨颖,吴景东,张小卿,等.潞党参对光老化小鼠皮肤组织中 TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ RI 表达水平的研究[J].*实用中医内科杂志*,2020,34(7):59-62,145-146  
FENG Xin-ying, WU Jing-dong, ZHANG Xiao-qing, et al. Effect of *Ludangsheng (Codonopsis pilosula* in Changzhi) on expressions of TNF- $\alpha$  and TNF- $\alpha$ RI in skin tissue of photoaged mice [J]. *Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine*, 2020, 34(7): 59-62, 145-146
- [42] 王明月,刘春艳,张宇,等.潞党参对光老化小鼠皮肤中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-15 含量及 IL-15、IL-15R 共表达的影响[J].*中华中医药学刊*,2020,38(6):143-146,271  
WANG Ming-yue, LIU Chun-yan, ZHANG Yu, et al. Effect of *Ludangshen (Radix Codonopsis* from Shanxi) on expressions of IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-15 and coexpressions of IL-15 and IL-15R in skin tissue of photoaging mice [J]. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 38(6): 143-146, 271
- [43] 田卉.茯苓多糖通过 TLR4/TRAF6/NF- $\kappa$ B 信号传导通路发挥免疫调节作用机制的研究[D].重庆:重庆医科大学,2019  
TIAN Hui. Immunomodulatory effects exerted by *Poria Cocos* polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF- $\kappa$ B signaling *in vitro* and *in vivo* [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2019
- [44] 杨青,周倩.甘草蜜炙前后对小鼠脾淋巴细胞增殖的影响[J].*时珍国医国药*,2017,28(12):2907-2909  
YANG Qing, ZHOU Qian. Proliferative effects of *Radix glycyrrhizae* before and after honey processing on spleen lymphocytes in mice [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2017, 28(12): 2907-2909
- [45] Kobayashi T, Mattarollo S R. Natural killer cell metabolism [J]. *Mol Immunol*, 2019, 15: 3-11
- [46] Richa S, Asmita D. IL-2 mediates NK cell proliferation but not hyperactivity [J]. *Immunologic Research*, 2018, 66(1): 151-157
- [47] Zhou J, Hu M, Li J, et al. Mannan-binding lectin regulates inflammatory cytokine production, proliferation, and

- cytotoxicity of human peripheral natural killer cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6738286
- [48] Shan B E, Yoshida Y, Sugiura T, et al. Stimulating activity of Chinese medicinal herbs on human lymphocytes *in vitro* [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1999, 21(3): 149-159
- [49] 陈群,王爱云,焦庆才.茯苓多糖硫酸酯的制备与鉴定及其增强小鼠NK细胞活性[J].*食用菌学报*,2009,16(3):48-52  
CHEN Qun, WANG Ai-yun, JIAO Qin-cai. Preparation and characterization of pachyman sulfonate and its enhancing effect on the killing activity of NK cells [J]. *Acta Edulis Fungi*, 2009, 16(3): 48-52
- [50] 范锋亮,马建萍,马秀兰,等.中草药对自然杀伤细胞的影响[J].*中医学报*,2015,30(11):1541-1544  
FAN Feng-liang, MA Jian-ping, MA Xiu-lan, et al. The effect of Chinese herbal medicine on natural killer cells [J]. *China Journal of Chinese Medicine*, 2015, 30(11): 1541-1544
- [51] 姚嘉赟.哈士蟆油及其复方抗疲劳作用的研究[D].西安:西北农林科技大学,2007  
YAO Jia-yun. Study on anti-fatigue function of the *Oviductus ranae* and its compound [D]. Xi'an: Northwest University of Agriculture and Forestry, 2007
- [52] 周雨,曹琦,彭景,等.不同地区产玛咖缓解体力疲劳功能比较[J].*食品工业科技*,2017,38(4):361-364  
ZHOU Yu, CAO Qi, PENG Jing, et al. A comparison of anti-fatigue properties in Maca (*Lepidium meyenii* Walp) from different area [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2017, 38(4): 361-364
- [53] 张天红,张馨,耿爱萍.潞党参药理实验研究[J].*时珍国医国药*,2001,6:488-489  
ZHANG Tian-hong, ZHANG Xin, GENG Ai-ping. Experimental study on Lu-dangshen in pharmacology [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2001, 6: 488-489
- [54] 符辉,吴奇辉,王广兰,等.羧甲基茯苓多糖抗疲劳作用研究[J].*天然产物研究与开发*,2014,26:403-406  
FU Hui, WU Qi-hui, WANG Guang-lan, et al. Anti-fatigue effect of carboxymethyl-pachyman [J]. *Natural Products Research and Development*, 2014, 26: 403-406
- [55] 楚丽雅,田维忠,邵红英,等.甘草的抗疲劳作用研究[J].*内蒙古中医药*,2012,31(9):127,181  
CHU Li-ya, TIAN Wei-zhong, SHAO Hong-ying, et al. Study on anti-fatigue effect of licorice [J]. *Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine*, 2012, 31(9): 127, 181
- [56] 任颖朗,季德胜,张云林,等.龙须菜多糖的提取及其免疫调节活性研究[J].*现代食品科技*,2017,33(10):45-51  
REN Ying-lang, JI De-sheng, ZHANG Yun-lin, et al. Extraction of polysaccharides from *Gracilaria lemaneiformis* and their immunoregulatory activity [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2017, 33(10): 45-51
- [57] Couper K N, Blount D G, Riley E M. IL-10: the master regulator of immunity to infection [J]. *Journal of Immunology*, 2008, 180(9): 5771-5777

---

(上接第 133 页)

- [16] 夏天兰,刘登勇,徐幸莲,等.低场核磁共振技术在肉与肉制品水分测定及其相关品质特性中的应用[J].*食品科学*,2011, 32(21):253-256  
XIA Tian-lan, LIU Deng-yong, XU Xing-lian, et al. Application of low-field NMR in the determination of moisture and relevant quality characteristics in meat and meat products [J]. *Food Science*, 2011, 32(21): 253-256
- [17] Zhang Q Q, Li W, Li H K, et al. Low-field nuclear magnetic resonance for online determination of water content during sausage fermentation [J]. *Journal of Food Engineering*, 2017, 212: 291-297
- [18] 林婉瑜,林晶晶,林向阳,等.利用核磁共振技术研究食盐对鱼糜加工的影响[J].*食品科学*,2013,34(5):113-117  
LIN Wan-yu, LIN Jin-jin, LIN Xiang-yang, et al. Low-field NMR study on fish mince with various salt addition amount [J]. *Food Science*, 2013, 34(5): 113-117
- [19] 王召君,李淑,陈军,等.南酸枣糕烘干过程中水分的迁移和分布[J].*食品与机械*,2014,30(1):62-65  
WANG Zhao-jun, LI Chu, CHEN Jun, et al. Water migration and distribution of south sore jujube jerky in drying processing [J]. *Food and Machinery*, 2014, 30(1): 62-65
- [20] Arnau J, Serra X, Comaposada J, et al. Technologies to shorten the drying period of dry-cured meat products [J]. *Meat Science*, 2007, 77: 81-89