

补中益气汤中黄芪对脾虚小鼠免疫调节的君药地位

米娜, 陈其御, 吴敏毓, 孙卫民

米娜, 广东医学院微生物与免疫教研室 广东省湛江市 524023
陈其御, 吴敏毓, 皖南医学院微生物与免疫教研室 安徽省芜湖市 241001
孙卫民, 中国人民解放军第二军医大学免疫教研室 上海市 200433
米娜, 女, 1970-02-01 生, 广东省湛江市人, 汉族, 1991 年皖南医学院临床
医学专科毕业, 1997 年皖南医学院硕士研究生毕业, 讲师, 主要从事中药的
免疫研究。
国家自然科学基金资助项目, No. 3917087
通讯作者: 吴敏毓, 241001, 安徽省芜湖市银湖路 2 号, 皖南医学院微生物
与免疫教研室。
电话: 0553-3813276
收稿日期: 2005-01-21 接受日期: 2005-02-26

Effects of Radix Astragali in Buzhong Yiqi Decoction on immunoregulation in spleen-deficiency mice

Na Mi, Qi-Yu Chen, Min-Yu Wu, Wei-Min Sun

Na Mi, Department of Microbiology and Immunology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong Province, China
Qi-Yu Chen, Min-Yu Wu, Department of Microbiology and Immunology, Wannan Medical College, Wuhu 241001, Anhui Province, China
Wei-Min Sun, Department of Immunology, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, Shanghai, China
Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 3917087

Correspondence to: Min-Yu Wu, Department of Microbiology and Immunology, Wannan Medical College, 2 Yinhu Road, Wuhu 241001, Anhui Province, China.

Received: 2005-01-21 Accepted: 2005-02-26

Abstract

AIM: Buzhong Yiqi Decoction (BZYQ), which possesses the effect of *Piwei* regulation, has gained wide clinical applications with increasing limitations. Radix Astragali (Ra) is the *Jun* (predominant) ingredient in the decoction. To reveal the immunoregulative effect of Ra in the recipe, BZYQ with or without Ra was administered in the *spleen-deficiency* mice.

METHODS: 60 healthy mice were randomly divided into five groups, 12 mice in each group. The normal control (NC), *spleen-deficiency* group induced by Reserpine without any treatment (independence recovery group, IR), and groups in which mice were treated with RA, BZYQ with or without RA. The activities of Macrophages (M ϕ), NK cells, LAK cells, T cells, IL-2, the values of Hb, TNF, and the ration of CD4⁺/CD8⁺ cells, were determined in each group.

RESULTS: In the mice of *spleen deficiency*, the Hb level (0.74 \pm 0.19 g/L vs 1.26 \pm 0.21 g/L, $t = 5.84$, $P < 0.01$), the

activities of M ϕ (0.391 \pm 0.079 vs 0.641 \pm 0.087, $t = 6.77$, $P < 0.01$), NK cells (6.8 \pm 2.71 vs 5.3 \pm 6.8, $t = 3.5$, $P < 0.01$), LAK (8.9 \pm 2.61 vs 8.2 \pm 4.8, $t = 5.24$, $P < 0.01$), T cells (0.106 \pm 0.028 vs 0.175 \pm 0.032, $t = 5.15$, $P < 0.01$), the CD4⁺/CD8⁺ ratio (1.3 \pm 0.1 vs 1.6 \pm 0.2, $t = 4.11$, $P < 0.01$) were significantly lower than those in NC mice. The TNF value (39.6 \pm 11.8 vs 15.5 \pm 6.2, $t = 6.08$, $P < 0.01$) was significantly higher than in NC mice. After treatment with RA, the Hb value (1.12 \pm 0.14 g/L vs 0.74 \pm 0.19 g/L, $t = 5.15$, $P < 0.01$), LAK activity (14.1 \pm 4.1% vs 8.9 \pm 2.6%, $t = 3.30$, $P < 0.01$), IL-2 (0.243 \pm 0.037 vs 0.177 \pm 0.030, $t = 4.31$, $P < 0.01$), the CD4⁺/CD8⁺ ratio (1.5 \pm 0.2 vs 1.3 \pm 0.1, $t = 2.73$, $P < 0.05$) were significantly higher than those in IR group. The whole recipe could restore all of the immune parameters tested.

CONCLUSION: RA in the BZYQ decoction mainly elevates Hb and IL-2 levels, LAK activity and CD4⁺/CD8⁺ ratio in the *spleen deficiency* mice. It needs to combine with other ingredients in the recipe to fully exert the immunostimulating effect.

Key Words: Radix Astragali; Buzhong Yiqi Decoction; Killer cell; LAK; Macrophages; Tumor necrosis factor; IL-2; Immunity; T cell

Mi N, Chen QY, Wu MY, Sun WM. Effects of Radix Astragali in Buzhong Yiqi Decoction on immunoregulation in *spleen-deficiency* mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2005;13(8):963-966

摘要

目的: 补中益气汤具有调补脾胃的功效, 临床应用广泛, 本试验目的是通过黄芪与缺黄芪组方对脾虚小鼠的免疫调节作用, 了解方中的君药黄芪在全方中对脾虚小鼠的免疫调节作用中的地位。

方法: 选取健康小鼠 60 只, 随机分为 5 组, 进行试验, 以正常小鼠为正常对照组, 以利血平制备脾虚小鼠后不经治疗而自然恢复为阴性对照, 采用黄芪, 缺黄芪组方, 全方对脾虚小鼠的免疫功能的调节作用进行研究。所有各组均检测 Hb, NK 细胞活性, LAK 细胞活性, M ϕ 吞噬活性, TNF 值, T 细胞增殖活性, T 细胞产生 IL-2 活性及 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

结果: IR 组 Hb 值 (0.74 \pm 0.19 g/L) 明显低于 NC (1.26 \pm 0.21 g/L, $t = 5.84$, $P < 0.01$) IR 组 M ϕ 细胞活性 (0.641 \pm 0.087)

明显低于NC(0.641 ± 0.087 , $t = 6.77$, $P < 0.01$), IR组NK细胞活性(6.8 ± 2.7)明显低于NC组(15.3 ± 6.8 , $t = 3.5$, $P < 0.01$), IR组LAK活性(8.9 ± 2.6)均明显低于NC(18.2 ± 4.8 , $t = 5.24$, $P < 0.01$), IR组TNF值(39.6 ± 11.8)明显高于NC(15.5 ± 6.2 , $t = 6.08$, $P < 0.01$), IR组的T细胞增殖活性(0.106 ± 0.028)明显低于NC(0.175 ± 0.032 , $t = 5.15$, $P < 0.01$), IR组IL-2活性(0.177 ± 0.030)明显低于NC(0.247 ± 0.033 , $t = 5.00$, $P < 0.01$), IR组CD4⁺/CD8⁺比值(1.3 ± 0.1)明显低于NC(1.6 ± 0.2 , $t = 4.11$, $P < 0.01$).黄芪组Hb值(1.12 ± 0.14 g/L)明显高于IR组(0.74 ± 0.19 g/L, $t = 5.15$, $P < 0.01$),黄芪组LAK细胞活性($14.1 \pm 4.1\%$)明显高于IR组($8.9 \pm 2.6\%$, $t = 3.30$, $P < 0.01$),黄芪组IL-2活性(0.243 ± 0.037),明显高于IR组(0.177 ± 0.030 , $t = 4.31$, $P < 0.01$),黄芪组CD4⁺/CD8⁺细胞比值为(1.5 ± 0.2)明显高于IR组(1.3 ± 0.1 , $t = 2.73$, $P < 0.05$).全方能明显提高机体免疫功能。

结论: 黄芪是方中主要升高Hb, IL-2活性LAK和CD4⁺/CD8⁺比值的组分.表明补中益气汤中君药黄芪在对脾虚小鼠的免疫调节中并非在所有方面都起主导作用,他需要和其他药物合用才能发挥全面的调节作用,促使我们进一步探索中药组方的奥秘。

关键词: 黄芪; 补中益气汤; 杀伤细胞; LAK细胞; 巨噬细胞; 肿瘤坏死因子; IL-2; 免疫; T细胞

米娜, 陈其御, 吴敏毓, 孙卫民. 补中益气汤中黄芪对脾虚小鼠免疫调节的君药地位. 世界华人消化杂志 2005;13(8):963-966
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/963.asp>

0 引言

补中益气汤是益气升阳, 调补脾胃的古方, 具有调节细胞免疫、体液免疫及神经内分泌功能, 同时还具有抗肿瘤作用. 临床应用十分广泛, 但其组方规律及免疫调节机制尚未完全阐明. 我们根据方中黄芪益气为君药的原则, 着重研究方中黄芪在全方中对脾虚小鼠免疫功能的影响的地位, 以期为临床应用提供与现代医学理论相结合的实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 昆明种小鼠70只, 8-12周龄, 雌雄各半, 体重(21 ± 2) g, 购自中国药科大学, 经正常喂养3 d后选取60只健康者进行实验. 细胞YAC-1, L929均由第二军医大学免疫研究室惠赠, 取对数生长期细胞分别测定NK, LAK细胞活性及TNF毒性. 内蒙古炙黄芪、炙甘草、潞党参、土炒白术、甘肃当归身、陈皮、升麻、柴胡按质量5:5:3:3:2:2:2:2比例配制, 方中各药物购于本院附属医院药房, 并经鉴定. 全方水煎剂按常规煎制配成500 g/L汤剂. 黄芪水煎剂

只取全方中黄芪, 缺黄芪组方水煎剂取除黄芪外的其他各组分, 制备汤剂, 4℃冰箱内冷藏备用. 各组均按25 mL/kg·d灌胃。

1.2 方法 小鼠被随机分为5组, 每组12只, 除正常对照组外其余各组均采用利血平制备脾虚模型^[1], 每日皮下注射0.15 g/kg·d利血平, 连续12 d, 第13 d起各组小鼠分别灌服不同药物. (1) 正常对照组: (normal control, NC), 蒸馏水; (2) 全方组: (Buzhong Yiqi decoction, BZYQ), 补中益气汤; (3) 黄芪组 (Radix astragali, Ra), 黄芪水煎剂; (4) 缺黄芪组: (The portion of BZY except Ra, eRa), 缺黄芪组方水煎剂; (5) 脾虚自然恢复组: (independence recovery, IR), 蒸馏水. 连续7 d, 第20 d进行各项指标测定. (1) Hb测定. (2) 小鼠脾细胞NK细胞活性的测定, 参照文献[2]以YAC-1为靶细胞, MTT法测定. (3) 小鼠脾细胞LAK活性的测定^[3], 用含500 kμ/L的rIL-2为LAK细胞诱导液与制备好的脾细胞混悬液 1×10^{10} /L于24孔细胞培养板, 37℃ 50 mL/L CO₂环境中孵化4 d, 以YAC-1作为LAK细胞细胞毒活性测定的靶细胞, MTT法测定. (4) 腹腔Mφ吞噬活性的测定^[4]: 以A₅₇₀值来反映鼠腹腔Mφ吞噬能力. (5) 腹腔Mφ释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)活性测定^[5], 以L929为靶细胞, MTT法测定. (6) 脾脏T细胞增殖活性的测定^[6]: 采用MTT比色法测定, 以A₅₇₀值来反映T细胞增殖活性. (7) 脾脏T细胞产生IL-2活性的测定: 参照文献[6]无菌制备小鼠脾细胞悬液, 配成 5×10^9 /L, 适当培养后, 离心收集上清液为待检IL-2. 以ConA刺激, 制备活化的脾淋巴细胞, 配成 5×10^8 /L细胞悬液, 作为测IL-2的反应细胞, MTT法测定, 以A₅₇₀值来反映IL-2活性. (8) CD4⁺T, CD8⁺T及CD4⁺/CD8⁺比值测定, 参照文献[7]无菌制备小鼠脾细胞悬液, 分离出白细胞, 调细胞数为 2×10^9 /L, 分别加入相应的单克隆抗体, 补体作用后, 10%曲利本蓝染液染色高倍镜计算着染阳性细胞(死细胞)的百分率, 为所测细胞比例。

统计学处理 结果以mean ± SD表示, 两组间差异采用t检验及校正t检验法进行显著性检验。

2 结果

2.1 脾虚小鼠Hb值, Mφ细胞活性, NK及LAK活性 均明显低于正常值, TNF值明显高于正常值, BZYQ可调节相应免疫功能趋于正常. 除NK细胞活性外, 均能恢复正常, 与正常组相比无显著性差异. 黄芪也能使Hb值, LAK活性恢复至正常水平, 而eRa组Hb值, LAK活性与正常组差异明显, 故黄芪是方中提升Hb值, LAK活性的主要组分. 结果(表1)。

2.2 脾虚小鼠的T细胞增殖活性, IL-2 活性及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显低于正常值, BZYQ 可使低下的相应免疫功能明显提高, 除 CD4⁺/CD8⁺ 比值外均能恢复正常, 与正常组相比无显著性差异, 黄芪能使 IL-2 活性明显升高, CD4⁺/CD8⁺ 比值提高, 而 eRa 组 IL-2 活性, CD4⁺/CD8⁺ 比值与脾虚组无差异, 说明方中黄芪是主要提升脾虚小鼠 IL-2 活性、CD4⁺/CD8⁺ 比值的组分(表2)。

3 讨论

黄芪最早收载于《神农本草经》, 为豆科植物膜荚黄芪和蒙古黄芪的干燥根。性温味甘, 入肺、归脾经, 具有补气升阳, 固表止汗, 利水消肿和生肌等功效, 是临床最常用的补气药物之一, 其作用广泛^[8]。补中益气汤首见于宋金时期李东垣所著《内外伤辨惑论·卷中》, 具有调补脾胃等功效, 临床应用相当广泛, 且应用范围不断扩大。基础实验也证明其具有明确的抗胃溃疡、免疫调节和抗肿瘤作用^[9-14]。黄芪在补中益气汤中为君药, 起着重要的主导作用。资料显示脾虚机体多方面功能紊乱^[1, 15-18], 我们针对脾虚小鼠的几种免疫指标进行检测后发现, 全方对脾虚小鼠对免疫调节作用比较全面, 能普遍提升脾虚小鼠低下的免疫功能, 方中黄芪对试验小鼠的 Hb, NK, LAK 细胞活性, T 细胞增殖活性, IL-2 活性及 CD4⁺/CD8⁺ 均有升高作用, 与相关资料吻合^[6-7, 19], 且能明显升高 Hb 值, LAK 细胞活性, IL-2 活性及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值, 为方中主要升高 Hb, LAK 细胞活性, IL-2 活

性及 CD4⁺/CD8⁺ 细胞比值的药物, 当与其余药物配伍使用后效果更好。

脾虚小鼠 M ϕ 吞噬活性下降, 而分泌的 TNF 却异常增加, 可能是因为脾虚小鼠的免疫调节功能失调, 导致细胞的保护功能下降, 而致损伤机制加强。TNF 可通过与不同受体的结合促进细胞凋亡或细胞活化, 而发挥调节作用^[20-23], 他的异常增加会使机体的免疫调节功能失常, 又可能使细胞异常分泌, 而形成恶性循环, 因此 TNF 的正常分泌对维持机体免疫功能的稳定非常重要。结果发现黄芪和去黄芪组方, 均不能有效恢复异常的 M ϕ 和 TNF, 但两组方合用后, 却表现为正常的免疫调节作用, 能使异常的 M ϕ 和 TNF 值趋于正常, 说明药物配伍作用并不是简单的相加作用, 这也提示配伍中的相互作用还有深入研究的必要。NK 细胞是机体维持免疫监视功能的主要细胞之一, 具有多种免疫调节作用^[24-30], 有助于机体自身稳定。脾虚小鼠 NK 细胞功能明显下降, 自身稳定遭受严重破坏, 临床实验显示 NK 细胞功能低下的患者易患各系统疾病^[26-30], 也说明了这点。全方能有效提高 NK 细胞活性, 促其发挥强大的第一防线作用, 从而降低机体患病的可能性。而单味黄芪和去黄芪组方均不能使低下的 NK 细胞活性恢复正常, 提示合理配伍的科学性。T 细胞增殖活性是检测 T 细胞活性最常用的手段, 黄芪与缺黄芪组方均能提升 T 细胞增殖活性, 但均未达到正常水平。IL-2 和细胞表面相应受体结合后, 能调节机体 T、B 及其他免疫细胞, 是免疫调节中重要的细胞因子之一^[31-32]。脾虚小鼠 T 细胞增殖活性和 IL-2

表1 小鼠 Hb 值、M ϕ 细胞活性、分泌的 TNF 值、NK 及 LAK 活性

分组	n	Hb(g/L)	M ϕ 吞噬活性(A ₆₇₀)	TNF 值(%)	NK 活性(%)	LAK 活性(%)
NC	12	1.26 ± 0.21 ^d	0.641 ± 0.087 ^d ■	15.5 ± 6.2 ^d	15.3 ± 6.8 ^d	18.2 ± 4.8 ^d
BZYQ	11	1.26 ± 0.19 ^d	0.572 ± 0.098 ^d	11.9 ± 5.4 ^d	11.9 ± 5.4 ^c	16.6 ± 3.8 ^d
Ra	11	1.12 ± 0.14 ^d	0.412 ± 0.059 ^b	31.1 ± 5.7 ^b	9.3 ± 3.7 ^a	14.1 ± 4.1 ^{ad}
eRa	10	1.04 ± 0.21 ^{ad}	0.443 ± 0.063 ^b	33.0 ± 7.4 ^b	9.1 ± 3.9 ^a	9.3 ± 2.8 ^b
IR	9	0.74 ± 0.19 ^b	0.391 ± 0.079 ^b	39.6 ± 11.8 ^b	6.8 ± 2.7 ^b	8.9 ± 2.6 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs NC; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 脾虚组(IR)。

表2 小鼠的 T 细胞增殖活性, IL-2 活性及 CD4⁺/CD8⁺ 比值

组别	n	T 细胞增殖活性(A ₆₇₀)	IL-2 活性(A ₆₇₀)	CD4	CD8	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
NC	12	0.175 ± 0.032 ^d ■	0.247 ± 0.033 ^d ■	25.3 ± 3.2 ^d	16.1 ± 2.9 ^d	1.6 ± 0.2 ^d
BZYQ	11	0.170 ± 0.028 ^d	0.259 ± 0.042 ^d	23.9 ± 3.4 ^d	16.5 ± 2.4 ^d	1.4 ± 0.2 ^c
Ra	11	0.139 ± 0.026 ^{ac}	0.243 ± 0.037 ^d	21.0 ± 2.9 ^{ad}	15.7 ± 2.3 ^d	1.5 ± 0.2 ^c
eRa	10	0.142 ± 0.021 ^{ac}	0.198 ± 0.039 ^b	16.2 ± 3.0 ^b	12.8 ± 2.6 ^b	1.3 ± 0.2 ^b
IR	9	0.106 ± 0.028 ^b	0.177 ± 0.030 ^b	15.8 ± 3.0 ^b	12.9 ± 1.3 ^b	1.3 ± 0.1 ^b

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs NC; ^cP<0.05, ^dP<0.01 vs 脾虚组(IR)。

活性均明显下降,单味黄芪能使T细胞增殖活性明显增高,但仍未恢复正常,而对IL-2活性,却能使其恢复正常,这可能显示出细胞因子较细胞本身对药物的敏感性高,或因为细胞因子的高效性所致,提示针对细胞因子的药物可能更易在治疗早期发挥作用.淋巴因子活化的杀伤细胞(LAK)是表达IL-2R的NK细胞及所有具有大颗粒淋巴细胞形态特征的T细胞,对IL-2产生反应后获得非特异细胞毒功能的细胞的统称,与静止的NK细胞相比,LAK细胞可杀死新鲜的肿瘤细胞及不同谱系的瘤细胞^[33-34],黄芪能恢复脾虚小鼠低下的LAK细胞活性,这更进一步说明黄芪对细胞因子的促进作用强于对细胞的作用.脾虚小鼠CD4⁺/CD8⁺比例明显低于正常,说明免疫功能低下,补中益气汤全方能提高CD4⁺/CD8⁺比例至正常水平,与资料研究结果一致^[7],单味黄芪与全方同样可提高脾虚小鼠低下的CD4⁺/CD8⁺比例,但未调节至正常水平,而缺黄芪组对CD4⁺/CD8⁺比例无影响,说明黄芪是提升CD4⁺/CD8⁺比例的主要组方.综上所述,方中黄芪是主要升高Hb,IL-2活性,LAK细胞活性和CD4⁺/CD8⁺比例的药物,而对于其他某些指标作用不明显甚至不表现出调节作用,当与其他各药配伍使用时则达到全面调节机体免疫功能作用,这更深刻的体现出补中益气汤中君药黄芪的地位固然重要,但仍需和其他药物合理组合,通过君、臣、佐、使及其他各药物的科学搭配,发挥合理而全面的调节作用,而并非简单的相加作用,这将促使我们进一步探讨中药各组分之间科学配伍的奥秘.

4 参考文献

- 李升刚,杨晓峰,于德志,朱爱民.脾运丹对正常和脾虚小鼠胃肠功能和免疫功能的影响. *海峡药学* 2000;12:27-28
- 韩磊,李学武,刘震.天灸抗小鼠移植性肿瘤作用及对免疫功能的影响. *天津中医* 2001;18:30-31
- 娄海燕,张世玲.胃安康对荷瘤小鼠免疫功能的影响. *山东中医杂志* 2002;21:354-355
- 高梅,王典瑞,陈芬.虎尿对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响. *辽宁中医杂志* 1999;26:88
- 虞冠华,龙娜,施凤霞,许洋裕,丁树标,罗丽华.MTT法快速测定TNF活性. *细胞生物学杂志* 1994;1:48
- 邱世翠,李波清,李海滨,刘金荣.黄芪对小鼠淋巴细胞增殖和IL-2产生的影响. *滨州医学院学报* 2000;23:232-233
- 包牧莹,梁秀宇,关洪全.当归与黄芪不同比例配伍对小鼠T细胞亚群及IL-2的影响. *中国公共卫生* 2000;16:784-785
- 肖正明,宋景贵,徐朝晖,张少燕,姜世明.黄芪水提物对体外培养人肝癌细胞增殖及代谢的影响. *世界华人消化杂志* 2000;8:46-48
- 梅洁.补中益气汤有助于提高人体抵抗力. *国外医学中医中药分册* 2001;23:320
- 吴宗群,解建国.补中益气汤提高机体免疫力的实验研究进展. *中成药* 2002;24:62-64
- 翟佳,周晓红,张雪静.补中益气汤的研究概况. *中华实用中西医杂志* 2004;4:2935-2936
- 熊杰,张果忠摘译.补中益气汤与克拉霉素并用治疗原发性非小细胞肺癌. *国外医学中医中药分册* 2001;23:293-294
- Xu Q, Wang JH, Wang RJ, Liu XQ, Chen ZX, Wu YL, Du Q, Tang HQ. Effect of Buzhong Yiqi decoction on gastrin receptor in gastric parietal cells and its associated mechanisms of invigorating spleen in spleen-deficiency rats. *Chine J Clinical Rehabil* 2004;8:2986-2987
- 怪坤摘译.补中益气汤、济生肾气丸对高血压大鼠神经-内分泌-免疫系统的调节作用. *国外医学中医中药分册* 2004;26:172-173
- 郭华,曲瑞瑶,常延侯,孟阳,李利生,王伟,曾文红,曲柏林.实验性脾虚证大鼠回肠电-机械活动变化与P物质及血管活性肠肽的关系研究. *浙江中医杂志* 2001;36:389-391
- 孟阳,曲瑞瑶,李梦燕,刘学宗.实验性脾虚证结肠动力及胃肠肽和一氧化氮合酶改变. *世界华人消化杂志* 2000;8:933-935
- 陈嘉屿,聂丹丽,张方信,吴红梅.肝郁脾虚大鼠模型胃肠动力障碍的机制. *世界华人消化杂志* 2001;9:106-107
- 任平,黄熙,李月彩,刘芳,张莉,王丽丽,封吉化.脾虚证大鼠组织和血浆中SS, CCK, Mot含量的变化. *世界华人消化杂志* 2000;8:436-438
- 米娜,吴敏毓,孙卫民.拆方研究补中益气汤中黄芪甘草及全方的免疫调节作用. *皖南医学院学报* 2002;21:13-15
- Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-4627
- Smith S, Liggitt D, Jeromsky E, Tan X, Skerrett SJ, Wilson CB. Local role for tumor necrosis factor alpha in the pulmonary inflammatory response to mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun* 2002;70:2082-2089
- Bekker LG, Moreira AL, Bergtold A, Freeman S, Ryffel B, Kaplan G. Immunopathologic effects of tumor necrosis factor alpha in murine mycobacterial infection are dose dependent. *Infect Immun* 2000;68:6954-6961
- Mizoguchi E, Mizoguchi A, Takedatsu H, Cario E, de Jong YP, Ooi CJ, Xavier RJ, Terhorst C, Podolsky DK, Bhan AK. Role of tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) in colonic epithelial hyperplasia and chronic intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002;122:134-144
- 灿华,陈万涛,张志愿.NK细胞抗肿瘤免疫效应机制研究进展. *国外医学肿瘤学分册* 2004;31:486-489
- Moretta A, Bottino C, Vitale M, Pende D, Cantoni C, Mingari MC, Biassoni R, Moretta L. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 2001;19:197-223
- Jie HB, Sarvetnick N. The role of NK cells and NK cell receptors in autoimmune disease. *Autoimmunity* 2004;37:147-153
- Parolini S, Bottino C, Falco M, Augugliaro R, Giliani S, Franceschini R, Ochs HD, Wolf H, Bonnefoy JY, Biassoni R, Moretta L, Notarangelo LD, Moretta A. X-linked lymphoproliferative disease. B24 molecules displaying inhibitory rather than activating function are responsible for the inability of natural killer cells to kill Epstein-Barr virus-infected cells. *J Exp Med* 2000;192:337-346
- 田志刚,孙沛, Murphy WJ. NK细胞用于肿瘤免疫治疗的研究进展. *中华微生物学和免疫学杂志* 2001;21:239-240
- 王成龙,谭家麟.直肠癌患者外周血NK细胞和T淋巴细胞亚群数目的变化及其临床意义. *中国普通外科杂志* 2001;10:228-230
- 田中伟,宋向凤,彭振辉.生殖器疱疹患者治疗前后血清IL-2/IFN-γ水平及NK/LAK细胞活性的变化. *细胞与分子免疫学杂志* 2004;20:217-218
- 逯晓辉,张松岩,曲书强,张华,王丽群,张凤蕴.哮喘患儿血白细胞介素-2、10、13检测的临床意义. *实用儿科临床杂志* 2004;19:115-116
- 张赞,韩卫宁,贾卫,曹云新,金伯泉.IL-2、IL-15对NK细胞亚群表型和功能的调节作用. *免疫学杂志* 2004;20:6-9
- 蒋虹,胡宏,魏启欧.双歧杆菌LTA上调ICAM-1表达及其在LAK抗肿瘤中的作用. *免疫学杂志* 2000;16:429-431
- Yannelli JR, Wroblewski JM. On the road to a tumor cell vaccine: 20 years of cellular immunotherapy. *Vaccine* 2004;23:97-113