

DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250128001

引用格式: 周雨潇, 范铭, 李梦, 等. 基于网络药理学和动物实验探究海参肠卵肽增强小鼠免疫功能的作用及机制[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(11): 113–122.

ZHOU YX, FAN M, LI M, *et al.* Effects and mechanisms of sea cucumber intestinal ovigerm peptides on enhancing the immune function in mice through network pharmacology and animal experiments [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(11): 113–122. (in Chinese with English abstract).

基于网络药理学和动物实验探究海参肠卵肽增强小鼠免疫功能的作用及机制

周雨潇¹, 范铭², 李梦¹, 李姝娇¹, 刘阳², 金莉莉^{1*}, 王秋雨^{1,2*}

(1. 辽宁大学生命科学院, 沈阳 110036; 2. 沈阳城市学院生命与健康管理学院, 沈阳 110112)

摘要: **目的** 通过网络药理学和动物实验探讨海参肠卵肽(sea cucumber intestinal ovigerm peptides, SCIOP)增强小鼠免疫功能的作用与机制。**方法** 通过数据库筛选 SCIOP 的活性成分和免疫细胞的靶点, 并对核心靶点进行基因本体(gene ontology, GO)富集分析以及京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析, 初步挖掘 SCIOP 增强免疫功能的可能机制。选取 4~5 周龄雄性昆明小鼠(kunming mice, KM), 随机分为 4 组, 实验组分别以 0.52 g/kg (SCIOP-L 组)和 1.04 g/kg (SCIOP-H 组)的 SCIOP 灌胃, 阳性对照组灌胃 0.52 g/kg 海参壁肽, 空白对照灌胃等量蒸馏水。30 d 灌胃处理后, 测定脏器/体重比、迟发型变态反应、脾淋巴细胞转化能力、体液免疫和腹腔巨噬细胞吞噬活性等各项免疫指标。**结果** 网络药理学结果显示 SCIOP 增强免疫功能的活性成分可能为黄瓜苷、海参素等 15 种化学成分, 关键靶点可能为细胞分裂周期 25A (cell division cycle 25A, CDC25A)、成纤维细胞生长因子 1 (fibroblast growth factor 1, FGF1)等 46 个免疫靶点, 富集在细胞黏附分子、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)等 14 条信号通路。动物实验结果表明 SCIOP 能显著增加小鼠迟发型变态反应、血清溶血素水平、腹腔巨噬细胞吞噬能力和脾淋巴细胞转化能力。**结论** SCIOP 激活免疫细胞具有多成分、多靶点、多通路的特点, 可能通过多种活性成分作用于多核心靶点, 调控多条信号通路实现增强免疫功能的作用。

关键词: 海参肠卵肽; 网络药理学; 有效成分; 靶点; 免疫增强; 作用机制

Effects and mechanisms of sea cucumber intestinal ovigerm peptides on enhancing the immune function in mice through network pharmacology and animal experiments

ZHOU Yu-Xiao¹, FAN Ming², LI Meng¹, LI Shu-Jiao¹, LIU Yang²,
JIN Li-Li^{1*}, WANG Qiu-Yu^{1,2*}

(1. School of Life Sciences, Liaoning University, Shenyang 110036, China;
2. School of Life and Health Sciences, Shenyang City University, Shenyang 110112, China)

收稿日期: 2025-01-28

第一作者: 周雨潇(2001—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为生物活性肽功能。E-mail: yxzhou2021@163.com

*通信作者: 金莉莉(1971—), 女, 博士, 教授, 主要研究方向为生物活性肽的生物化学与分子生物学。E-mail: lilijin@lnu.edu.cn
王秋雨(1961—), 男, 博士, 教授, 主要研究方向为生物活性肽的细胞分子生物学。E-mail: qiuyuwang@lnu.edu.cn

ABSTRACT: Objective To explore the effects and mechanisms of sea cucumber intestinal ovigerm peptides (SCIOP) on enhancing the immune function of mice through network pharmacology and animal experiments.

Methods The database was used to screen the active chemical components of SCIOP and the targets of immune cells. Gene ontology (GO) functional analysis, kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted on the relevant core targets to preliminarily explore the potential targets and mechanisms of SCIOP in enhancing immune function. Male kunming mice (KM) aged 4–5 weeks old were randomly assigned to 4 groups. The experimental groups were treated with SCIOP at doses of 0.52 g/kg (SCIOP-L) and 1.04 g/kg (SCIOP-H) via gavage, the positive control group received 0.52 g/kg of sea cucumber peptides, while the blank control group was given an equal volume of distilled water by gavage. After 30 days of gavage, various immune indicators were measured, including organ/body weight ratio, delayed-type hypersensitivity, splenic lymphocyte transformation capacity, humoral immunity, and peritoneal macrophage phagocytic activity were measured. **Results** The results of network pharmacology showed that the active ingredients of SCIOP in enhancing immune function might be cucumarioside, holothurin and other 15 kinds of ingredients. The key targets might be cell division cycle 25A (CDC25A), fibroblast growth factor 1 (FGF1) and other 46 immune targets, which mainly enriched in cell adhesion molecules, hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and other 14 signaling pathways. Animal experiment results showed that SCIOP significantly increased delayed-type hypersensitivity, serum hemolysin level, the phagocytic capacity of peritoneal macrophages, and splenic lymphocyte transformation capacity. **Conclusion** SCIOP activates immune cells with characteristics of multiple components, multiple targets, and multiple pathways, which may exert their immune-enhancing effects through various active components acting on multiple core targets and regulating a number of signaling pathways.

KEY WORDS: sea cucumber intestinal ovigerm peptides; network pharmacology; effective components; targets; immune enhancement; mechanism of action

0 引言

海参是隶属于棘皮动物门海参纲刺参科的刺参 (*Apostichopus japonicus*)、绿刺参 (*Stichopus chloronotus*)、花刺参 (*Stichopus variegatus*) 等无脊椎动物^[1]。作为重要的药食两用天然产物, 海参富含丰富的多糖、皂苷、多肽等多种活性物质^[2], 具有较好的降血压、降血脂、抗疲劳及调节免疫力的功效^[3–5]。海参加工的产业化程度很高, 其体壁(约占总体重的 50%)是主要的市场产品, 主要以干燥形式销售。然而, 在海参加工过程中, 海参肠卵等非市场部分被作为加工废物丢弃。这些肠卵副产物占收获生物量的 50%, 其氨基酸总量、蛋白质含量和皂苷含量均高于海参体壁, 还含有海参体壁中所没有的牛磺酸^[6–8]及虾青素、角黄素、海胆紫酮等性腺色素^[9]。

近年研究发现海参肠卵的食用价值和药用价值甚至远高于海参。如 YIN 等^[10]研究发现, 口服海参肠卵肽(sea cucumber intestinal ovigerm peptides, SCIOP)可以促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化, 并通过 M2 型巨噬细胞介导的转化生长因子(transforming growth factor, TGF)和外泌体的分泌, 促进小鼠形成软骨愈合组织。FENG 等^[11]研究发现, 口服 SCIOP 可以降低小鼠白细胞介素-6

(interleukin 6, IL-6)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等机体促炎细胞因子的表达水平, 在硫酸葡聚糖钠盐(dextran sulfate, DSS)诱导的结肠炎中有显著的抗炎效果。彭曦等^[12]研究表明, SCIOP 可以促进自然杀伤(natural killer, NK)细胞的增殖和活化, 提高 T 细胞介导的细胞免疫能力。上述研究表明, 海参的肠卵具有增强免疫力的功效^[13–15]。然而, 目前对于 SCIOP 增强免疫功能的主要成分和作用机制尚不清楚。

本研究以网络药理学为基础, 从系统层次和生物网络的整体角度出发^[16], 对 SCIOP 的有效成分进行计算机虚拟筛选, 构建药物-成分-靶点作用网络, 揭示 SCIOP 增强免疫功能的作用机制, 并结合动物实验, 探讨 SCIOP 增强免疫的作用, 为进一步解析 SCIOP 功效及功能性食品开发提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

海参新鲜肠卵由大连国臻肽生物科技有限公司提供。

脾细胞分离液(深圳达科为生物技术股份有限公司); RPMI 1640 (roswell park memorial institute, RPMI)培养基、台盼蓝溶液、姬姆萨染液、刀豆蛋白 A (concanavalin A, Con

A)、3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(thiazolyl blue tetrazolium bromide, MTT)试剂、绵羊红细胞(sheep red blood cells, SRBC)(北京索莱宝科技有限公司); 异丙醇(分析纯, 沈阳试剂一厂); 二硝基氟苯(2,4-dinitrofluorobenzene, DNFB)(上海麦克林生化科技股份有限公司); 鸡红细胞(chicken red blood cell, CRBC)采自健康公鸡心脏血; 都氏试剂(析标生物科技有限公司); 中性蛋白酶(酶活力 8000 U/g)(诺维信生物技术有限公司)。

1.2 仪器与设备

AL204 电子分析天平(精度 0.1 mg, 瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司); ReadMax 1200 型光吸收全波长酶标仪(上海闪谱生物科技有限公司); BB150 CO₂ 培养箱(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); CF1524R 台式高速微量冷冻离心机(美国赛洛捷克公司); SW-CJ 超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司); 722S 紫外分光光度计(上海菁华科技仪器有限公司)。

1.3 SCIOP 制备

海参肠卵清洗后, 用去离子水按料液比 1:5 (g:mL)的比例均质, 然后用 2.0%中性蛋白酶在 37 °C, pH 为 7 的条件下水解 7.2 h, 上清液通过滤膜过滤, 并使用截留分子量为 3000 Da 的截留膜超滤, 滤液在 100 °C 下灭酶 10 min 后减压浓缩, 浓缩液喷雾干燥获取 SCIOP。

1.4 实验动物分组与处理

健康的无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性昆明(kunming mice, KM)小鼠, 4~5 周龄, 体重 24~27 g, 购自沈阳澳捷生物科技有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(辽)2023-0004。实验动物饲养于 SPF 级动物实验室中, 环境条件保持在室温(25±2) °C, 相对湿度 50%±5%, 12 h/12 h 光照黑暗周期, 小鼠标准饲料常规饲养, 自由摄食和饮水。

1 周适应性喂养后, 将小鼠随机分为空白对照组(control, CON)、阳性对照组(positive control, PC)、SCIOP 低剂量组(SCIOP-L)和 SCIOP 高剂量组(SCIOP-H)。PC 组小鼠以 0.52 g/kg 的剂量灌胃海参壁肽, SCIOP-L 组和 SCIOP-H 组小鼠分别以 0.52 g/kg 和 1.04 g/kg 的剂量灌胃 SCIOP^[17-18], CON 组小鼠灌胃等量蒸馏水。每日下午 3 点给药, 连续灌胃 30 d 后, 对淋巴器官/体重比、迟发型变态反应(delayed type hypersensitivity, DTH)、脾淋巴细胞转化能力、体液免疫和腹腔巨噬细胞吞噬活性等各项免疫指标进行测定。

1.5 网络药理学分析

1.5.1 SCIOP 有效成分及有效成分靶点筛选

以“海参”和“海参肠”为关键词, 通过中药系统药理学(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TC MSP)数据库(<https://tcmsp.com/tcmsp.php>)和本草组鉴

(high-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine, HERB) 数据库(<http://herb.ac.cn/>)进行检索, 获得其全部的组成成分。在 TC MSP 数据库中通过口服利用度(oral bioavailability, OB)≥30%及类药性(drug-likeness, DL)≥0.18 作为筛选条件^[19-20], 获得有效的化学成分和有效化学成分所对应的靶点。并将有效成分靶点导入蛋白质信息查询(universal Protein, uniprot)数据库(<https://www.uniprot.org>), 限定物种为“Homo sapiens”, 得到 SCIOP 的靶点基因。将 SCIOP 筛选出的与免疫有关的有效化学成分及其对应的靶点基因导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 构建 SCIOP 增强免疫功能的“有效成分-靶点基因”的网络图。

1.5.2 SCIOP 增强免疫作用关键靶点获取

在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中以“immune cells”为关键词, 检索作用于免疫细胞的相关靶点, 筛选相关性得分≥20 的靶点。并将有效成分的靶点和免疫相关靶点通过 Venn 图进行交集处理, 获取 SCIOP 增强免疫的关键靶点。

1.5.3 关键靶点基因本体生物功能注释和京都基因和基因组百科全书通路富集分析

使用注释可视化和集成发现数据(database for annotation, visualization and integrated discovery, DAVID)在线分析平台(<https://davidbioinformatics.nih.gov>)对有效成分靶点和免疫相关靶点的交集进行基因本体(gene ontology, GO)与京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析, 将 *P* 定义小于 0.05, 并使用微生信在线平台(<http://www.bioinformatics.com.cn>)对分析结果进行可视化绘图。

1.6 动物实验方法

1.6.1 小鼠体重及脏器/体重比值测定

记录各组小鼠的初始体重和终末体重后, 颈椎脱位法处死小鼠。在无菌条件下, 取出小鼠的脾脏和胸腺, 称重, 计算脾脏指数(脾脏指数/%=脾脏重量/体重×100%)和胸腺指数(胸腺指数/%=胸腺重量/体重×100%)。

1.6.2 细胞免疫功能测定

(1) 小鼠迟发型变态反应(耳肿胀法)

灌胃给药 30 d 后, 对小鼠腹部进行脱毛处理, 制备 3 cm×3 cm 的 DNFB 致敏涂抹区。随后, 以 50 μL 的 1% DNFB 溶液均匀涂抹至致敏涂抹区, 5 d 后, 用 20 μL 的 1% DNFB 溶液均匀涂抹各组小鼠右耳, 小鼠左耳作为对照。24 h 后处死小鼠, 采用打孔器取直径 8 mm 的左右耳片进行称重, 以左右耳片的重量差表示迟发型变态反应的程度: 耳片重量差/mg=右耳重量/mg-左耳重量/mg。

(2) ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化能力的测定

给药 30 d 后, 颈椎脱位法处死小鼠。无菌环境下取出脾脏, 置于小鼠脾细胞分离液中, 用镊子将脾脏撕碎, 制

成单个样本的细胞悬浮液。200 目筛网过滤后,加入 1 mL RPMI 1640 培养基,3000 r/min 离心 30 min 收集淋巴细胞层细胞。将细胞浓度调整为 3×10^6 个/mL,加入 24 孔培养板中,每孔 1 mL。之后,实验孔加入 75 μ L 100 μ g/mL 的 ConA 液,对照孔加入等量的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS),然后,将培养板置于 CO₂ 培养箱中,孵育至 68 h 时,每孔加入 700 μ L RPMI 1640 基础培养基和 50 μ L 5 mg/mL 的 MTT 液,继续孵育 4 h。孵育完成后,向每孔加入 1 mL 的酸性异丙醇,振荡至紫色结晶完全溶解。将溶解液转移至 96 孔培养板,每组设置 3 个平行孔,使用酶标仪在 570 nm 波长处测定吸光值。淋巴细胞的增殖能力以 ConA 处理孔的 OD 值减去未处理孔的 OD 值来表示。

1.6.3 补体结合实验测定抗体水平

小鼠腹腔注射 0.2 mL 的 2% SRBC 进行免疫,随后继续灌胃给药 4 d。之后,小鼠眼眶取血,室温静置 2 h 后,4 $^{\circ}$ C,4000 r/min 离心 15 min 收集血清,并用生理盐水将血清稀释 300 倍。取 1 mL 稀释后的血清,依次加入 0.5 mL 的 10% SRBC 溶液和 1 mL 补体,反应 20 min 后,2000 r/min 离心 10 min。取上清液与都氏试剂按 1:3 体积比混和,用酶标仪在 540 nm 波长处测定吸光值,以 SRBC 半数溶血吸光值为对照组吸光值,半数溶血素值(half value of hemolysin, HC₅₀)=(实验组吸光值/对照组吸光值) \times 稀释倍数。

1.6.4 单核-巨噬细胞功能测定

小鼠腹腔注射 1 mL 的 6% 无菌淀粉溶液以趋化诱导

腹腔巨噬细胞,连续注射 3 d 后,再腹腔注射 1 mL 的 20% CRBC 悬液。轻揉小鼠腹部 30 min 以促使 CRBC 分散,随后腹腔注射 2 mL 生理盐水,并吸取 1 mL 腹腔液均匀滴在两片载玻片上,使用姬姆萨染液染色 3 min 后,用蒸馏水漂洗并晾干,进行镜检。在油镜下计数 100 个巨噬细胞,计算吞噬率,吞噬百分率/%=(吞噬鸡红细胞的巨噬细胞数/计数的巨噬细胞数) \times 100%。

1.7 数据处理

数据结果以均值 \pm 标准偏差表示,并使用 Graphpad prism 8 软件进行数据分析和制图,多组间数据比较采用单因素方差分析(one way analysis of variance, ANOVA),当 $P < 0.05$ 时认为有显著性差异,当 $P < 0.01$ 时认为具有极显著性差异,当 $P < 0.001$ 时认为具有强极显著性差异。

2 结果与分析

2.1 SCIOP 和免疫相关的有效成分及有效成分靶点筛选结果

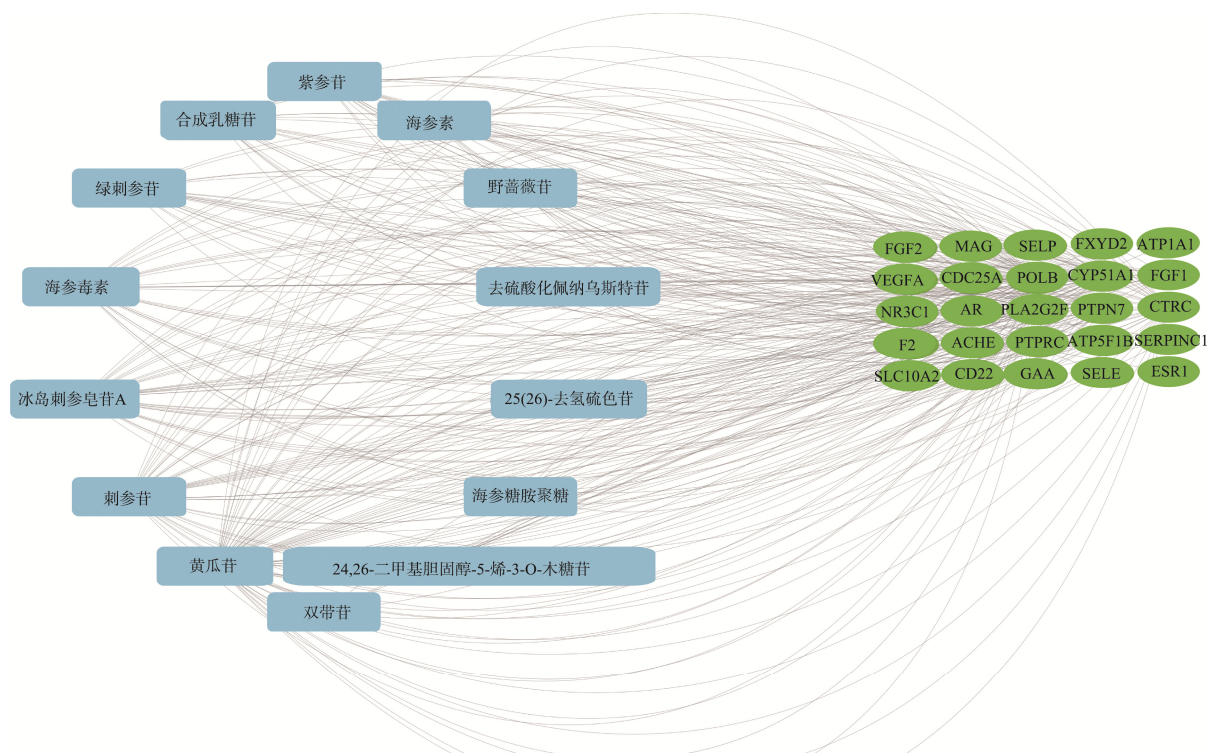
从 TCMS 数据库中检索得到 SCIOP 的活性成分化合物共 48 类,利用 Uniprot 数据库进行标准化处理,汇总去重后得到 231 个目标靶点。从目标靶点里筛选出与免疫相关的有效成分为 15 类(表 1),将 SCIOP 中与免疫相关的化学成分和作用靶点信息导入 Cytoscape 3.8.0 软件,构建“成分-靶点”网络图,该网络图共包含 39 个节点,304 条边,直观展示了 SCIOP 有效成分免疫调节作用的潜在机制(图 1)。

表 1 SCIOP 的主要活性成分与靶点

Table 1 Main active ingredients and target of SCIOP

序号	分子标识号	名称	分子式	类别	免疫相关靶点
1	MOL013747	黄瓜苷	C ₃₀ H ₄₄ O ₈	三萜糖苷类	CDC25A、PTPRC、AR、NR3C1、FGF1
2	MOL013876	海参素	C ₅₄ H ₈₅ NaO ₂₇ S	三萜皂苷类	S1PR3、SELP、AR、NR3C1、SELE
3	MOL013945	海参毒素	C ₅₄ H ₈₅ NaO ₂₅ S	三萜皂苷类	CDC25A、VEGFA、FGF1、FGF2
4	MOL014137	绿刺参苷	C ₆₈ H ₁₁₀ O ₃₂	三萜寡糖苷类	NR3C1、F2、ESR1、AR、ACHE
5	MOL014083	野蔷薇苷	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₀	三萜寡糖苷类	VEGFA、FGF1、NR3C1、FGF2
6	MOL013827	去硫酸化佩纳乌斯特苷	C ₅₉ H ₁₀₀ O ₂₄	三萜皂苷类	AR、NR3C1、GAA
7	MOL014245	海参糖胺聚糖	(C ₅₄ H ₈₅ NaO ₂₅ S) _n	多糖类	CD22、MAG、SELP
8	MOL013840	冰岛刺参皂苷 A	C ₆₀ H ₉₅ NaO ₂₉ S	三萜糖苷类	AR、NR3C1
9	MOL014149	刺参苷	C ₄₃ H ₆₈ O ₁₃	三萜皂苷类	PTPRC、FGF1
10	MOL014183	紫参苷	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	三萜皂苷类	CDC25A、PTPRC
11	MOL014040	木犀草苷	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₃	黄酮类糖苷	PTPRC、CDC25A
12	MOL014156	合成乳糖苷	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	糖苷类	FGF1
13	MOL013676	25(26)-去氢硫色苷	-	三萜皂苷类	FGF1
14	MOL013725	双带苷	C ₆₇ H ₁₁₀ O ₃₂	三萜糖苷类	AR
15	MOL013671	24,26-二甲基胆固醇-5-烯-3-O-木糖苷	C ₃₃ H ₅₆ O ₄	甾体糖苷类	CDC25A

注: 细胞分裂周期 25A (cell division cycle 25A, CDC25A); 蛋白酪氨酸磷酸酶受体 C (protein tyrosine phosphatase receptor type C, PTPRC); 雄激素受体(androgen receptor, AR); 核受体亚家族 3C 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 3C-member 1, NR3C1); 成纤维细胞生长因子 1 (fibroblast growth factor 1, FGF1); 鞘氨醇 1 磷酸酯受体 3 (sphingosine-1-phosphate receptor 3, S1PR3); 选择素 P (selectin P, SELP); 选择素 E (selectin E, SELE); 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA); 成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2); 凝血因子 2 (coagulation factor 2, F2); 雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1); 乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, ACHE); 葡萄糖苷酶 α 酸(glucosidase alpha acid, GAA); CD22 分子(CD22 molecule, CD22); 髓鞘相关糖蛋白(myelin associated glycoprotein, MAG)。-表示未检索到相关分子式。



注: FXYD 结构域离子转运调节蛋白 2 (FXRD domain containing ion transport regulator 2, FXYD2); 钠/钾依赖性 ATP 酶 α 亚基 (ATPase Na^+/K^+ transporting subunit alpha 1, ATP1A1); DNA 聚合酶 β (DNA polymerase beta, POLB); 细胞色素 P450 家族 51 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 51 subfamily A member 1, CYP51A1); 磷脂酶 A2 组 IIF (phospholipase A2 group IIF, PLA2G2F); 蛋白质酪氨酸磷酸酶非受体 7 型 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 7, PTPN7); 胰蛋白酶原 C (chymotrypsinogenC, CTRC); ATP 合酶 F1 亚基 β (ATP synthase F1 subunit beta, ATP5F1B); 丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 C 成员 1 (serpin family C member 1, SERPINC1); 溶质载体家族 10 成员 2 (solute carrier family 10 member 2, SLC10A2)。蓝色长方形为有效成分; 绿色圆形为目标靶点; 连线越多代表越重要。

图 1 SCIOP-有效成分-活性靶点网络图

Fig.1 Network diagram of SCIOP-active component-target

表 1 类别汇总显示, SCIOP 大部分活性成分属于三萜皂苷类和三萜糖苷类化合物。研究表明, 这两类化合物在海洋生物中广泛存在, 并具有显著的免疫调节作用。它们能激活巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞, 增强免疫反应; 调节 IL-6、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 等细胞因子水平, 提升免疫功能; 促进免疫细胞在细胞外基质上的迁移和黏附, 增强其活性^[21]; 并通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)、激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 等信号通路, 影响免疫细胞的增殖与活化^[22]。如刺参苷具有抗肿瘤、诱导细胞凋亡等生物活性, 可通过抑制蛋白激酶 B/mammalian target of rapamycin, Akt/mTOR 通路诱导细胞自噬^[23], 对肿瘤细胞表现出显著的抗癌效果。黄瓜苷对多种癌细胞具有显著的抑制作用, 具有调节机体免疫力和抗炎的效果^[24]。海参素可以通过调节干扰素 (interferon, IFN) 和白细胞介素等细胞因子的分泌、增强巨噬细胞的吞

噬功能, 发挥免疫调节作用^[25]。

2.2 SCIOP 作用免疫细胞的关键靶点筛选结果

从 GeneCards 数据库中筛选出 1653 个与免疫细胞作用相关的靶点, 通过 Venn 图分析确定 SCIOP 作用于免疫细胞的 46 个关键靶点 (图 2)。再根据“有效成分-活性靶点”网络图 (图 1) 及“度值”排序, 筛选出排名前 10 的关键靶点 (表 2)。其中 CDC25A 是一种磷酸酶, 可以通过去磷酸化作用激活细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 促进细胞周期进程, 影响免疫细胞的功能^[26]。FGF1 可以通过 MAPK 和磷脂酶 C γ (phospholipase C γ , PLC γ) 等信号通路, 促进免疫细胞的增殖与存活。LAMPART 等^[27]研究表明, FGF1 在细胞应激条件下可直接与 p53 相互作用, 调节细胞凋亡。NR3C1 参与炎症反应, 其可以与糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 结合, 通过抑制体内促炎因子的表达, 减少炎症细胞的活化^[28]。PTPRC 作为免疫系统中重要的调节分子, 可以通过去磷酸化调节 T 细胞和 B 细胞的抗原受体, 从而参与机体的免疫过程。CD22 分子在 B 细胞的调节和体液免疫中发挥着重要作用。当 B 细胞抗原受体

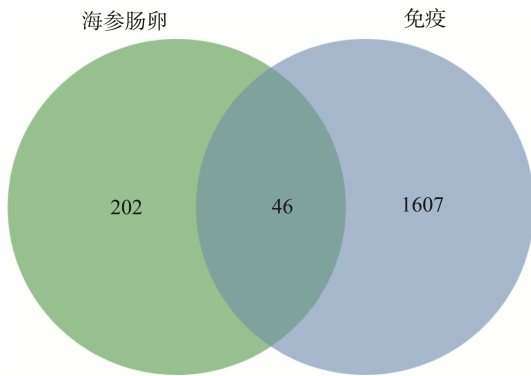


图 2 SCIOP-免疫细胞基因映射 Venn 图
Fig.2 Venn diagram of SCIOP and immune cells

表 2 SCIOP 作用于免疫细胞的关键靶点
Table 2 Key targets of SCIOP acting on immune cells

序号	交集靶点	靶点中文名称
1	CDC25A	细胞分裂周期 25A
2	FGF1	成纤维细胞生长因子 1
3	NR3C1	核受体亚家族 3C 组成员 1
4	PTPRC	蛋白酪氨酸磷酸酶受体 C
5	FGF2	成纤维细胞生长因子 2
6	VEGFA	血管内皮生长因子 A
7	AR	雄激素受体
8	CD22	CD22 分子(B 细胞表面抗原)
9	SELP	选择素 P
10	MAG	髓鞘相关糖蛋白

(B-cell receptor, BCR)被抗原激活时, CD22 通过去磷酸化作用, 抑制 BCR 的信号传导, 从而影响免疫反应^[29]。SELP 可以通过中性粒细胞和单核细胞与内皮细胞的黏附, 促进炎症部位免疫细胞的浸润^[30]。

2.3 基因本体分析和京都基因和基因组百科全书富集分析

对 SCIOP 和免疫细胞的共同靶点进行 GO 分析, 结果显示细胞组分(cellular component, CC) 有 16 个条目, 生物学过程(biological process, BP)有 94 个条目, 分子功能(molecular function, MF)有 27 个条目。根据 P 筛选, 排名前 10 的生物学功能条目见图 3。分析表明, 免疫细胞的细胞组分主要包括细胞质、细胞核、内质网、细胞外外泌体等; 生物学过程主要涉及信号转导、MAPK 级联的正调控、基因表达的负调控、细胞迁移的正调控等; 分子过程主要为 DNA 结合、钙调蛋白结合、生长因子活性、血红素结合等。

对 SCIOP 和免疫细胞的共同靶点进行 KEGG 富集分析, 并根据 P 绘制气泡图。结果显示, 这些靶点主要富集在 14 条信号通路, 包括精氨酸和脯氨酸代谢、血管内皮生

长因子信号通路、血小板活化、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)信号通路、PI3K-Akt 信号通路、糖尿病并发症中晚期糖基化终末产物-晚期糖基化终末产物受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路、细胞黏附分子等(图 4)。其中 PI3K-Akt、HIF-1 和细胞黏附分子等信号通路通过调节相关基因表达和细胞代谢在免疫细胞的生存、增殖、迁移和功能发挥中扮演着关键角色。例如, 激活 PI3K-Akt 信号通路可以促进 T 细胞和 B 细胞的增殖和存活, 对于免疫细胞的活化、增殖和调节起重要作用^[31]; 在体液免疫中, 细胞黏附分子可以促进 B 细胞与抗原呈递细胞结合, 促进机体产生抗体^[32], 在细胞免疫中, 细胞黏附分子促进 T 细胞和巨噬细胞迁移至炎症部位^[33]; 在 HIF-1 信号通路中, HIF-1 α 可以促进 B 细胞的增殖和分化, 促进巨噬细胞向 M1 型极化^[34]。

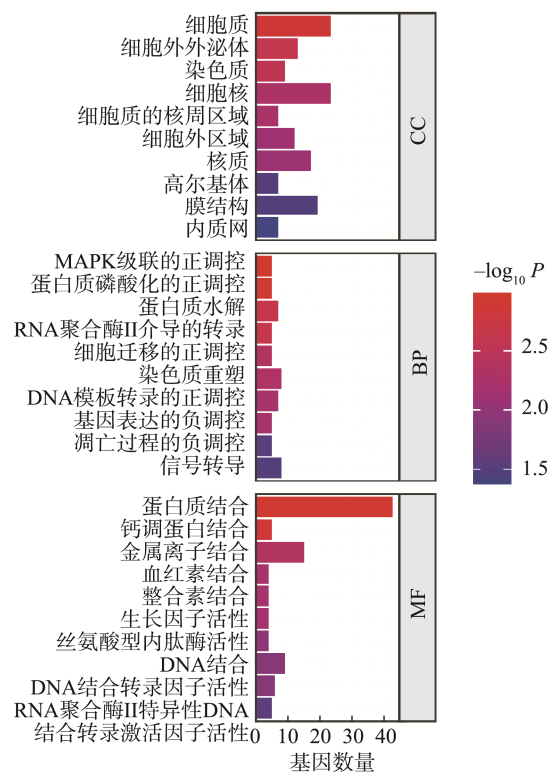


图 3 SCIOP-免疫细胞潜在靶点的 GO 分析
Fig.3 GO analysis of potential targets in SCIOP and immune cells

2.4 小鼠体重及脏器/体重比值测定结果

SCIOP 连续灌胃期间, 所有小鼠状态良好, 行为特征未见异常或者死亡, 各组小鼠体重均有增加, 但初始体重和终末体重均无显著性差异, 表明 SCIOP 灌胃对小鼠未产生毒副作用。脾脏与胸腺作为机体中重要的淋巴器官, 其系数可以反映免疫器官的发育情况与免疫细胞的功能状况, 从而反应机体的免疫水平^[35]。连续灌胃给药后, 与 CON

组和 PC 组相比, SCIOP 灌胃各组小鼠脾脏指数与胸腺指数差异均无统计学意义($P>0.05$), 具体数据见表 3。

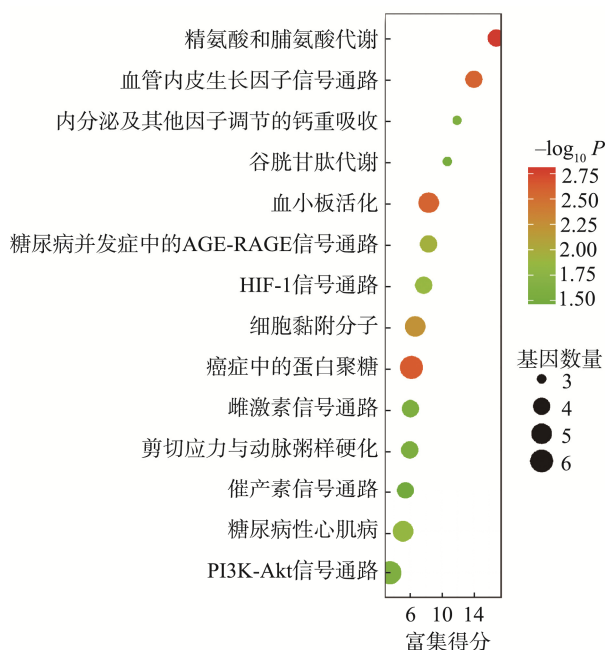


图 4 SCIOP-免疫细胞潜在靶点的 KEGG 通路分析
Fig.4 KEGG pathway analysis of potential targets in SCIOP and immune cells

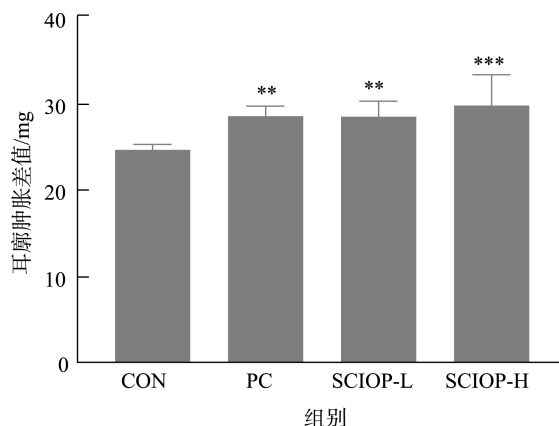
表 3 SCIOP 对小鼠脏器/体重比值的影响
Table 3 Effects of SCIOP on organ/body weight ratio in mice

指标	CON	PC	SCIOP-L	SCIOP-H
初始体重/g	33.86±1.67	34.15±1.49	33.46±1.13	33.07±1.91
终末体重/g	46.73±1.50	43.88±2.25	42.50±4.70	43.60±3.06
脾脏重量/g	0.14±0.02	0.14±0.01	0.14±0.02	0.13±0.01
胸腺重量/g	0.10±0.01	0.08±0.02	0.08±0.03	0.08±0.04
脾脏指数/%	0.30±0.04	0.32±0.02	0.33±0.06	0.30±0.01
胸腺指数/%	0.22±0.03	0.18±0.05	0.18±0.07	0.17±0.08

2.5 细胞免疫功能测定结果

2.5.1 SCIOP 对小鼠迟发型变态反应的影响

迟发型变态反应是一种由 T 淋巴细胞介导的炎症过程, 其特征是致敏淋巴细胞与特定抗原结合后, 引发以单核细胞浸润和细胞坏死为特征的局部变态反应性炎症。由 DNFB 诱导的迟发型变态反应会导致小鼠耳部组织增厚, 因此, 可以通过测量小鼠耳廓肿胀差值来评估药物对小鼠细胞免疫功能的影响^[36]。SCIOP 连续灌胃 30 d 后, CON、PC、SCIOP-L 与 SCIOP-H 组的耳廓肿胀差值分别为(24.76±0.63)、(28.64±1.17)、(28.58±1.80)、(29.88±3.59) mg; PC 组($P<0.01$)、SCIOP-L 组($P<0.01$)与 SCIOP-H 组($P<0.001$)小鼠的耳廓肿胀差值均显著高于 CON 组(图 5)。结果表明, 不同剂量的 SCIOP 均能显著增强 DNFB 诱发的迟发性变态反应, 正向调节小鼠的细胞免疫功能。



注: 与 CON 比较, **表示具有极显著性差异($P<0.01$), 图 6、7 同; ***表示具有强极显著性差异($P<0.001$), 图 8 同。
图 5 SCIOP 对小鼠迟发型变态反应的影响($n=8$)
Fig.5 Effects of SCIOP on delayed-type hypersensitivity in mice ($n=8$)

2.5.2 SCIOP 对 ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化能力的影响

淋巴细胞的转化率是评估机体免疫功能的一个重要指标。ConA 刺激 T 淋巴细胞后, 能够促进其转化为母细胞并持续增殖。脾淋巴细胞的转化能力越强, 表明机体的免疫功能越强^[36]。如图 6 所示, SCIOP-H 显著提升了淋巴细胞的增殖能力, 与 CON 组相比, 差异极显著($P<0.01$)。结果说明 SCIOP-H 能有效增强 ConA 诱导的小鼠脾淋巴细胞转化能力, 从而提高机体的免疫力。

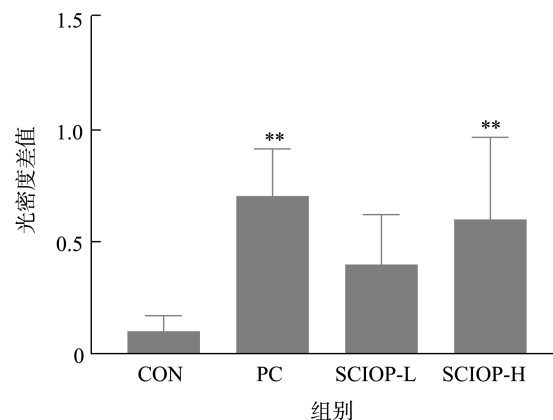


图 6 SCIOP 对 ConA 诱导的小鼠淋巴细胞增殖能力的影响($n=6$)
Fig.6 Effects of SCIOP on ConA-induced lymphocyte proliferation in mice ($n=6$)

2.6 体液免疫功能测定结果

以 SRBC 免疫小鼠, 使小鼠血清中产生特异性 SRBC 抗体, 再在补体的作用下裂解 SRBC 细胞。半数溶血素值 HC_{50} 可以用来评估 SRBC 细胞产生半数溶血所需溶血素的最小量, 从而评价机体的体液免疫功能^[37]。小鼠连续灌胃 SCIOP 30 d 后, CON 组、PC 组、SCIOP-L 组与 SCIOP-H

组半数溶血素值 HC_{50} 分别为(30.00±2.22)、(32.70±1.00)、(32.94±1.35)和(33.06±1.92) U/mL, PC 组、SCIOP-L 组与 SCIOP-H 组半数溶血素值 HC_{50} 均显著高于 CON 组($P<0.01$) (图 7)。结果表明,不同剂量的 SCIOP 处理均能显著提高 SRBC 细胞溶血时产生溶血素的能力,从而增强机体的体液免疫能力。

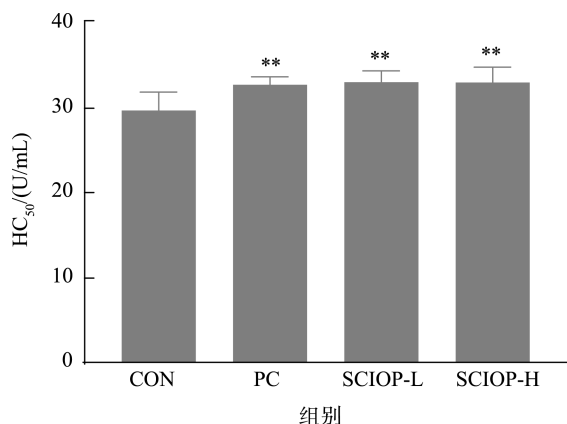
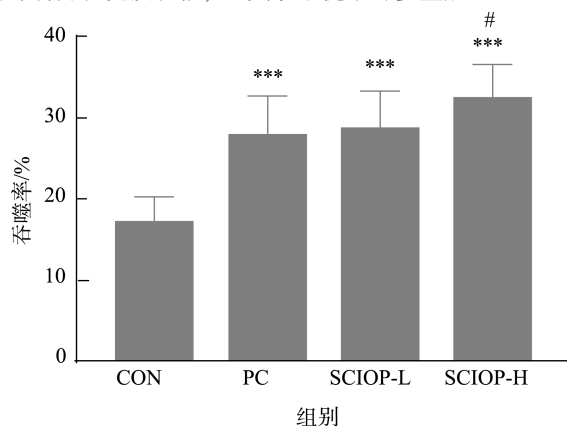


图 7 SCIOP 对小鼠血清溶血素水平的影响($n=8$)
Fig.7 Effects of SCIOP on serum hemolysin level in mice ($n=8$)

2.7 单核-巨噬细胞功能测定结果

通过观察腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的能力,可以评估机体的非特异性免疫功能^[38]。小鼠连续灌胃 SCIOP 30 d 后, CON 组、PC 组、SCIOP-L 组与 SCIOP-H 组的吞噬率分别为 18.29%±1.98%、28.71%±3.64%、29.26%±3.56%、32.71%±3.40%。PC 组、SCIOP-L 组与 SCIOP-H 组的吞噬率均高于 CON 组,差异极显著($P<0.001$) (图 8)。SCIOP-H 组巨噬细胞的吞噬率显著高于 PC 组($P<0.05$) (图 8)。该结果表明,SCIOP 可以增强巨噬细胞的吞噬能力,提高小鼠的非特异性免疫功能,且其效果优于海参壁肽。



注:与 PC 比较,#表示具有显著性差异($P<0.05$)。
图 8 SCIOP 对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬能力的影响($n=8$)
Fig.8 Effects of SCIOP on phagocytosis of peritoneal macrophages in mice ($n=8$)

3 结论

本研究显示,SCIOP 含有黄瓜苷和海参素等多种活性成分,这些成分可能通过靶向 CDC25A、NR3C1 和 FGF1 等免疫细胞相关蛋白,调节免疫功能,从而增强机体的免疫应答。根据 GO 和 KEGG 分析,SCIOP 影响了细胞质、细胞核、内质网、细胞外分泌体等多个细胞组分;调节了信号转导、MAPK 级联的正调控、基因表达的负调控、细胞迁移的正调控等多个生物学过程,参与了 DNA 结合、钙调蛋白结合、生长因子活性、血红素结合等多个分子过程,并通过 PI3K-Akt、HIF-1、细胞黏附分子等信号通路发挥其对免疫细胞激活的调控作用。

动物实验结果显示,SCIOP 可以提高小鼠迟发型变态反应、脾淋巴细胞转化能力、体液免疫以及腹腔巨噬细胞吞噬活性。其中,迟发型变态反应依赖于 T 细胞的识别和活化,是 T 细胞介导的免疫反应的一个重要指标。脾淋巴细胞转化能力反映了 T 细胞的活化和增殖能力。体液免疫指标主要涉及 B 细胞的功能,即机体产生抗体应对外来抗原的能力。而腹腔巨噬细胞吞噬活性则衡量巨噬细胞的吞噬和消化功能,反映了固有免疫的状态,也与调节和协调适应性免疫应答有关^[39-40]。研究结果表明,SCIOP 能够在体液免疫和细胞免疫两个层面全面增强小鼠的免疫系统功能。

综上所述,本研究采用网络药理学方法初步阐明了 SCIOP 在免疫调节中作用的靶点及相关通路,SCIOP 可能通过其多样化的成分、针对多个靶点及调节多条通路来调节机体的免疫能力,其效用与海参壁相当,尤其在提升巨噬细胞吞噬活性方面,表现更为显著。因此,SCIOP 有望作为一种有效的免疫调节剂,在增强机体免疫防御功能方面具有潜在的应用价值。

参考文献

- [1] 卢连华,周景洋,颜燕,等.海参肽对小鼠免疫调节及抗疲劳能力的影响[J].山东医药,2009,49(25):35-37.
LU LH, ZHOU JY, YAN Y, *et al.* Effects of sea cucumber peptide on immunomodulation and anti-fatigue ability in mice [J]. Shandong Medical Journal, 2009, 49(25): 35-37.
- [2] 崔方超,刘晓白,王当丰,等.功能性海参肽的特性及其生物活性研究进展[J].食品工业,2023,44(11):182-187.
CUI FC, LIU XB, WANG DF, *et al.* Research progress on characteristics and bioactivity of functional sea cucumber peptides [J]. The Food Industry, 2023, 44(11): 182-187.
- [3] LU ZQ, LV RZ, DONG L, *et al.* Sea cucumber peptides protect against memory impairment by regulating dopamine/serotonin metabolism and synapse plasticity of mice hippocampus [J]. Journal of Functional Foods, 2023, 108: 105732.
- [4] 乐卿清,廖翼江,汤桂秋,等.海参肽提高免疫力的功效评价[J].现代

- 食品, 2021(10): 111–114.
- LE QQ, LIAO YJ, TANG GQ, *et al.* Evaluation of the efficacy of sea cucumber peptides in improving immunity [J]. *Modern Food*, 2021(10): 111–114.
- [5] 崔保金, 曹荣, 宋文, 等. 海参功能活性研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(21): 166–172.
- CUI BJ, CAO R, SONG W, *et al.* Research progress on functional activity of sea cucumber [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2023, 14(21): 166–172.
- [6] 王颖. 仿刺参肠道组织多肽的制备及抗氧化活性研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2015.
- WANG Y. Study on the preparation and antioxidant activity of intestinal polypeptides from artificially cultured sea cucumbers [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2015.
- [7] 孙伟红, 冷凯良, 林洪, 等. 刺参不同部位中主要营养成分分析与评价[J]. *动物营养学报*, 2010, 22(1): 212–220.
- SUN WH, LENG KL, LIN H, *et al.* Analysis and evaluation of chief nutrient composition in different parts of *stichopus japonicus* [J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2010, 22(1): 212–220.
- [8] 章超桦, 吴红棉, 洪鹏志, 等. 马氏珠母贝肉的营养成分及其游离氨基酸组成[J]. *水产学报*, 2000(2): 180–184.
- ZHANG CH, WU HJ, HONG PZ, *et al.* Nutrients and composition of free amino acid in edible part of *Pinctada martensii* [J]. *Journal of Fisheries of China*, 2000(2): 180–184.
- [9] 王秋婷, 孙祖莉, 陈娟, 等. 海参卵的活性物质研究进展[J]. *食品科学*, 2024, 45(10): 355–363.
- WANG QT, SUN ZL, CHEN J, *et al.* Research progress on the active substances of sea cucumber ovum [J]. *Food Science*, 2024, 45(10): 355–363.
- [10] YIN HW, YUE H, WANG M, *et al.* Peptides from sea cucumber intestine: Preparation and promoting cartilage callus formation in mice with tibial fractures by promoting the polarization of M1 to M2 macrophages [J]. *Journal of Functional Foods*, 2023, 108: 105718.
- [11] FENG JH, WANG HJ, LUO XY, *et al.* Identification and molecular mechanism of the anti-inflammatory effect of sea cucumber peptides: Network pharmacology, molecular docking and animal experiments [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 279: 134958.
- [12] 彭曦, 尤忠义, 汪仕良. 精氨酸对机体免疫功能的影响及临床应用研究进展[J]. *中国临床营养杂志*, 2005(6): 388–390.
- PENG X, YOU ZY, WANG SL. Effect of arginine on immunologic function: research advances and clinical application [J]. *Chinese Journal of Clinical Nutrition*, 2005(6): 388–390.
- [13] WANG M, YUE H, BO YY, *et al.* Purification and identification of novel osteogenic peptides from sea cucumber intestine hydrolysates and their pro-osteogenesis effects on MC3T3-E1 cells [J]. *Food Bioscience*, 2024, 61: 104390.
- [14] CHAI HC, BO YY, ZHOU LY, *et al.* Protein enzymatic hydrolysates of sea cucumber intestine promotes proliferation and migration of bone marrow mesenchymal stem cells through up-regulating the PI3K/AKT and JAK/STAT pathways [J]. *Food Bioscience*, 2025, 63: 105690.
- [15] 杨兰苹, 郑立勇, 饶煜, 等. 海参内脏的活性成分、保健功能与开发研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 9(10): 2426–2432.
- YANG LP, ZHENG LY, RAO Y, *et al.* Research progress on active ingredients, health functions, and development of sea cucumber viscera [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2018, 9(10): 2426–2432.
- [16] LIU YF, ZHANG SJ, LIU KJ, *et al.* Advances in drug discovery based on network pharmacology and omics technology [J]. *Current Pharmaceutical Analysis*, 2024, 21(1): 33–43.
- [17] XU XM, LIANG R, LI DM, *et al.* Evaluation of sea cucumber peptides-assisted memory activity and acetylation modification in hippocampus of test mice based on scopolamine-induced experimental animal model of memory disorder [J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 68: 103909.
- [18] YANG WS, QI XR, XU QZ, *et al.* A new sulfated triterpene glycoside from the sea cucumber *colochirus quadrangularis*, and evaluation of its antifungal, antitumor and immunomodulatory activities [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 41: 116188.
- [19] MEN DY, DAI JH, YUAN YX, *et al.* Exploration of anti-osteoporotic peptides from *Moringa oleifera* leaf proteins by network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics and cellular assay analyses [J]. *Journal of Functional Foods*, 2024, 116: 106144.
- [20] 丁辉, 朱仁愿, 续艳丽, 等. 基于网络药理学分析红芪免疫调节的作用机制[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(14): 5793–5802.
- DING H, ZHU RY, XU YL, *et al.* Mechanism of *Hedysari radix* on immunoregulation based on network pharmacology [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2021, 12(14): 5793–5802.
- [21] RENDA G, GÖKKAYA İ, ŞÖHRETOĞLU D. Immunomodulatory properties of triterpenes [J]. *Phytochemistry Reviews*, 2022, 21(2): 537–563.
- [22] MU LH, WANG Q, ZHAO JY, *et al.* Immunosuppressive activity of a cycloartane triterpene glycoside from *Besia calthaeifolia* by inhibiting T cell proliferation [J]. *International Immunopharmacology*, 2021, 101: 108349.
- [23] LIU FF, TANG LM, TAO MY, *et al.* Stichoposide C exerts anticancer effects on ovarian cancer by inducing autophagy via inhibiting AKT/mTOR pathway [J]. *OncoTargets and Therapy*, 2022, 15: 87–101.
- [24] SILCHENKO AS, KALINOVSKY AI, AVILOV SA, *et al.* Djakonoviosides A, A1, A2, B1–B4-Triterpene monosulfated tetra- and pentaosides from the sea cucumber *cucumaria djakonovi*: The first finding of a hemiketal fragment in the aglycones; activity against human breast cancer cell lines [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(13): 11128.
- [25] 刘经未, 相智巍, 李宝山, 等. 海参中多糖、皂苷等活性物质的研究进展[J]. *水产研究*, 2023, 10(4): 127–134.

- LIU JW, XIANG ZW, LI BS, *et al.* Research progress of polysaccharides, saponins and other active substances in sea cucumber [J]. *Fisheries Research*, 2023, 10(4): 127–134.
- [26] LOZADA EM, ANDRYSIK Z, YIN MY, *et al.* Acetylation and deacetylation of Cdc25A constitutes a novel mechanism for modulating Cdc25A functions with implications for cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20425–20439.
- [27] LAMPART A, KROWARSCH D, BIADUN M, *et al.* Intracellular FGF1 protects cells from apoptosis through direct interaction with p53 [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2023, 80(10): 311.
- [28] MOTAVALLI R, MAJIDI T, POURLAK T, *et al.* The clinical significance of the glucocorticoid receptors: Genetics and epigenetics [J]. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2021, 213: 105952.
- [29] 徐洪来, 肖敏, 刘强, 等. CD22 分子机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2015(15): 2720–2722.
- XU HL, XIAO M, LIU Q, *et al.* Research advances in molecular mechanisms of CD22 [J]. *Medical Recapitulate*, 2015(15): 2720–2722.
- [30] LIU SG, LIU FH, ZHANG ZQ, *et al.* The SELP, CD93, IL2RG, and VAV1 genes associated with atherosclerosis may be potential diagnostic biomarkers for psoriasis [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2023, 16: 827–843.
- [31] 张瑜, 解文浩, 翟笑妍. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 EMT 发生发展过程中的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(4): 3005–3011.
- ZHANG Y, XIE WH, ZHAI XY. Research progress of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the occurrence and development of EMT [J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2024, 14(4): 3005–3011.
- [32] KONG DH, KIM YK, KIM MR, *et al.* Emerging roles of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in immunological disorders and cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(4): 1057.
- [33] ZUO SM, WANG YX, BAO HJ, *et al.* Lipid synthesis, triggered by PPAR γ T166 dephosphorylation, sustains reparative function of macrophages during tissue repair [J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 7269.
- [34] 阿慧, 严桥路, 何连福. HIF-1 α 在感染性疾病中相关机制的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14: 1184.
- A H, YAN QL, HE LF. Research progress on the mechanisms of HIF-1 α in infectious diseases [J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2024, 14: 1184.
- [35] 史涵旭, 周雅琳, 赵润龙, 等. 川牛膝水提物对环磷酸腺苷诱导的免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(11): 3566–3574.
- SHI HX, ZHOU YL, ZHAO RL, *et al.* Effects of water extract of *Cyathulae radix* on immune function in immunosuppressed mice induced by cyclophosphamide [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2022, 13(11): 3566–3574.
- [36] 聂颖兰, 焦玥, 吴晓霞. 鼠李糖乳杆菌 R9639 对小鼠免疫功能的影响及机制研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2021, 12(24): 9461–9466.
- NIE YL, JIAO Y, WU XX. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* R9639 on immune function in mice and its mechanism [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2021, 12(24): 9461–9466.
- [37] 龚世禹, 陈智仙, 彭宁, 等. 酵母 β -葡聚糖破壁灵芝孢子粉胶囊对小鼠免疫功能的影响[J]. *食品安全质量检测学报*, 2022, 13(13): 4369–4373.
- GONG SY, CHEN ZX, PENG N, *et al.* Effects of yeast β -glucan shell-broken *Ganoderma lucidum* spores power capsule on immune function in mice [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2022, 13(13): 4369–4373.
- [38] 李瑞鹏, 欧慧瑜, 郭秋平. 蔓越莓复合提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(9): 3375–3380.
- LI RP, OU HY, GUO QP. Effects of composite extraction of *Oxyccocos* on immunity in mice [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2017, 8(9): 3375–3380.
- [39] LEWIS SM, WILLIAMS A, EISENBARTH SC. Structure-function of the immune system in the spleen [J]. *Science Immunology*, 2019, 4(33): 6085.
- [40] WANG L, HU ZY, ZHANG WC, *et al.* Promoting macrophage phagocytosis of cancer cells for effective cancer immunotherapy [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2025, 232: 116712.

(责任编辑: 安香玉 于梦娇)