DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.042

淫羊藿调节免疫功能的研究进展

李盼,于澎,于澳雪,戴雨霖,成光宇,刘佳,许天阳
(长春中医药大学,吉林 长春 130117)

摘要:淫羊藿(*Epimedii* Folium)是一种传统补益类中药,具有显著的生物学功能活性,对人体多个主要器官和多种组织均具有广泛的药理作用。淫羊藿的主要化学成分有黄酮类、木脂素类、生物碱类、挥发油类及其他微量元素等。黄酮类化合物是其中主要的活性成分,对机体具有显著的免疫调节作用。黄酮类化合物如淫羊藿苷(ICA)、淫羊藿素(ICT)、脱水淫羊藿素(AHI)、淫羊藿次苷Ⅰ(ICA Ⅰ)、淫羊藿多糖(EPS)、淫羊藿总黄酮(EFC)等成分的免疫调节作用近年来被广泛报道。多项研究表明,上述成分在免疫器官、免疫细胞(包括巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞、LAK细胞、CD3AK细胞等)及免疫因子和肿瘤免疫微环境等方面均具有显著的调节作用。近年来,随着淫羊藿调节机体免疫功能的临床观察和实验研究不断深入,为中医药改善机体免疫功能低下提供了一定的科学依据,就淫羊藿调节机体免疫功能的研究现状进行综述,以期为研究淫羊藿或其他补益类中药的免疫调节作用提供参考。

关键词:淫羊藿;免疫调节;免疫功能;免疫反应
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0226-05

Research Progress of Yinyanghuo(Epimedii Folium) Regulating Immune Function

LI Pan, YU Peng, YU Aoxue, DAI Yulin, CHENG Guangyu, LIU Jia, XU Tianyang
(Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, Jilin, China)

Abstract: Yinyanghuo(Epimedii Folium) is a traditional tonic traditional Chinese medicine. It has significant biological functional activity and a wide range of pharmacological effects on many major organs and tissues of the human body. The main chemical constituents of Yinyanghuo(Epimedii Folium) are flavonoids, lignans, alkaloids, volatile oils and other trace elements. Flavonoids are the main active ingredients and have significant immunomodulatory effects on the body. The immunomodulatory effects of flavonoids such as icariin(ICA), icaritin(ICT), dehydrated icariin(AHI), icariside Ⅰ(ICA Ⅰ), icariin polysaccharide(EPS) and total flavonoids of icariin(EFC) have been widely reported in recent years. A number of studies have shown that the above components have significant regulatory effects on immune organs, immune cells(including macrophages, T lymphocytes, B lymphocytes, NK cells, LAK cells, CD3AK cells, etc.), immune factors and tumor immune microenvironment. In recent years, with the continuous deepening of clinical observation and experimental research on the regulation of immune function by Yinyanghuo(Epimedii Folium), it has provided a scientific basis for improving the immune function of the body by traditional Chinese medicine. In this paper, the research status of Yinyanghuo(Epimedii Folium) regulating immune function was reviewed in order to provide reference for the study of the immunomodulatory effect of Yinyanghuo(Epimedii Folium) or other tonic Chinese medicines.

Keywords: Yinyanghuo(Epimedii Folium); immunomodulation; immune function; immune response

近年来,免疫失调在诸多疾病的病理生理学中出现而受到了广泛关注。针对此问题,已经进行了多项药理学研究,旨在评估植物药化学物质的潜在免疫调节作用。机体免疫系统在维持人体内稳态中发挥着重要的作用,而异常的免疫反应会导致机体关键免疫功能监视、防御和稳态失调,进而导致多种疾病的发生和恶化,例如肿瘤、感染性疾病和免疫性血小板减少症等[1]。随着对免疫反应的研究日益深入,免疫疗法已成为预防和治疗多种疾病(包括癌症、传染病、炎性疾病和自身免疫性疾病)的有效策略。因此,对具有免疫调节作用的药物进行全面综合的研究,其成果可能为未来治疗方案的制定提供更多依据。

淫羊藿又名仙灵脾、刚前,是小檗科淫羊藿属 *Epimedium* Linn. 植物,始载于《神农本草经》,列为中品,在我国具有悠久的药用历史[2]。淫羊藿化学成分众多、药理作用广泛,具有抗炎、免疫调节、抗肿瘤及神经保护活性[3-4],对生殖系统、免疫系统、心血管系统、骨骼系统、肿瘤及神经系统疾病均具有一定的作用[5-6]。其中淫羊藿苷(ICA)、淫羊藿素(ICT)、脱水淫羊藿素(AHI)、淫羊藿多糖(EPS)、淫羊藿总黄酮(EFC)等成分是淫羊藿参与免疫调节的主要活性成分,其免疫调节作用被广泛报道。本文将总结近年来中药淫羊藿免疫调节作用的研究进展,以期为研究淫羊藿或其他补益类中药的免疫调节作用提供参考。

1 淫羊藿对免疫器官的调节作用

免疫器官主要由淋巴组织构成,通常位于中枢神经系统和

基金项目:吉林省科技发展计划项目(20210204035YY,20230204034YY,YDZJ202201ZYTS205)
作者简介:李盼(2000-),女,贵州毕节人,博士在读,研究方向:中药炮制学。
通讯作者:刘佳(1982-),女,吉林长春人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药药理学。E-mail:ccliujia@126.com。
许天阳(1979-),男,吉林长春人,副教授,硕士,研究方向:中药分析学。E-mail:xuty13894895121@163.com。

外围组织之间。胸腺和脾脏被视为人体最重要的中枢免疫器官,它们在维持机体免疫力方面起着关键作用。胸腺是人体免疫系统的重要组成部分,是 T 淋巴细胞分化、发育和成熟的场所;脾脏则是胚胎免疫细胞和成熟淋巴细胞的定居场所,也是机体清除血液性抗原的主要场所。如果胸腺和脾脏发生萎缩,将会影响人体的免疫功能。目前,胸腺指数和脾脏指数被广泛应用于衡量人体免疫功能的水平。

谭莉等[7]研究发现 EPS 可作为天然的免疫调节剂,促进脾淋巴细胞增殖和巨噬细胞吞噬活性。EPS 还可以显著提高胸腺脏器系数[8],暗示了 EPS 可以促进胸腺释放成熟细胞(T 细胞),从而改善细胞增殖及白细胞介素 -2(IL-2)的表达。

WANG K 等[9]研究通过皮下注射皮质酮建立肾阳虚综合征(KDS)小鼠模型发现,淫羊藿给药可有效提高 KDS 小鼠的胸腺指数和脾脏指数,降低脾脏中凋亡淋巴细胞的比例,证实淫羊藿可以通过神经内分泌免疫(NEI)网络调节下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴和激活免疫系统,从而显著改善 KDS 小鼠的性功能。另一项研究表明,用 EFC 处理的免疫抑制组小鼠脾脏和胸腺指数显著高于模型组,各项免疫指标较单纯腹腔注射环磷酰胺的免疫抑制组小鼠均有改善,证明 EFC 对免疫抑制小鼠的免疫系统也具有保护作用[10-11]。EPS 不仅可以增强机体免疫,增加成熟骨髓源树突状细胞(chBM - DCs)和脾脏淋巴细胞增殖、提高成熟 chBM - DCs 的吞噬率以及促进相关免疫细胞因子分泌,还可以促进外周淋巴细胞增殖,增强血液中 IFN - γ、白细胞介素 -4(IL-4)和 IL-2 以及十二指肠中白细胞介素 -17(IL-17)和分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)细胞因子的释放[12]。此外,在给予 ICA 和 ICT 后,环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的脾脏指数、胸腺指数和脾淋巴细胞数均显著升高,这表明 ICA 和 ICT 能够逆转小鼠化疗后的免疫抑制状态,提高小鼠的免疫功能[13-16]。

2 淫羊藿对免疫细胞的调节作用

2.1 对巨噬细胞的调节作用 巨噬细胞(M)是人体免疫系统中至关重要的免疫调节细胞,它是由单核细胞衍生而来的一种白细胞,在机体免疫反应和防御机制中发挥着关键作用,具有重要的生物学功能。巨噬细胞和单核细胞都属于吞噬细胞,它们在先天性和适应性免疫中都扮演着不可或缺的角色,参与机体的非特异性防御(先天性免疫)和特异性防御(细胞介导的免疫),其主要功能是固定或游离细胞的形式吞噬和消化以及激活淋巴细胞或其他免疫细胞以应对病原体。

近年来的研究表明,ICA 能够刺激淋巴细胞分泌 IL-2、IL-4、白细胞介素 -10(IL-10)和白细胞介素 -12(IL-12),提示 ICA 可能发挥免疫增强作用,激活静止的 T 细胞和巨噬细胞,诱导其活化,增加巨噬细胞的吞噬能力,同时促进淋巴细胞分化和增殖,产生细胞因子,发挥免疫增强作用[17]。另一项研究表明,给予一定剂量的 ICA 可刺激感染金黄色葡萄球菌的小鼠的免疫应答,提高巨噬细胞的吞噬能力,促进脾淋巴细胞增殖,促进淋巴细胞分泌 IL-2 和 IL-10,增加淋巴细胞进入 S 期细胞的比率,该结果证实了 ICA 在金黄色葡萄球菌感染小鼠中的免疫调节活性[18]。此外,ICA 还可以提高环磷酰胺免疫抑制及电离辐射免疫损伤小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,恢复其巨噬细胞的吞噬功能,并能通过影响巨噬细胞因子的分泌调节小鼠的免疫功能[15-16]。当 ICA 和 LPS 同时暴露于小鼠腹腔巨噬细胞时[19],ICA 组巨噬细胞的吞噬作用明显增加,且该作用呈剂量依赖性,提示 ICA 可通过 LPS 抑制炎症相关基因表达减少 TNF - α 和 NO 的过度表达来发挥免疫调节作用。ICA 还能减轻氧化低密度脂蛋白(oxLDL)诱导的巨噬细胞的损伤,并且能够降低 caspase - 3 活性,引发内质网应激(ERS),从而抑制巨噬细胞凋亡[20]。赖新强等[21]研究发现 AHI 不会明显影响静息状态巨噬细胞产生一氧化氮(NO)的量,但能明显抑制 LPS 刺激后的巨噬细胞产生 NO,表明 AHI 可能通过抑制巨噬细胞的活化,减少了与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达有关的炎症因子的释放,从而减少了 NO 的产生,是一种潜在的免疫抑制剂。

2.2 对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的调节作用 T 淋巴细胞(T 细胞)是淋巴细胞的重要组成部分,来源于骨髓的淋巴多能干细胞,在胸腺中成熟为 T 细胞。T 细胞在体内进行特异性的细胞免疫应答,并对体液免疫应答起到重要的调节作用,它具有广泛的生物学功能,包括直接杀伤靶细胞、刺激或抑制 B 细胞分泌抗体、响应特异性抗原和促有丝分裂原的免疫应答,以及生成细胞因子等。B 淋巴细胞(B 细胞)由骨髓中的造血干细胞在抗原刺激后分化成浆细胞,合成并分泌抗体(免疫球蛋白),是体内参与免疫应答并以体液免疫为主的一个重要的细胞类群。

淋巴细胞增殖是反映机体细胞免疫最直接的指标,淫羊藿可通过 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞在免疫系统发挥调节作用[22]。在自身免疫性脑脊髓炎实验中[23],ICA 可抑制脾细胞、淋巴结细胞和中枢神经系统单核细胞中 Th1 和 Th17 细胞的频率,抑制体外 T 细胞增殖和 Th1、Th17 细胞分化。相关动物实验研究表明 ICA 可抑制 T 细胞中 STAT3 的活化,使 Th17 细胞减少并受到抑制[24],在体内应用 ICA 还可抑制 PI3K/AKT 信号通路的转导[25],促进成纤维细胞样滑膜细胞(FLS)的凋亡,提示 ICA 在类风湿性关节炎的治疗中具有潜在应用价值。ZHANG X D 等[26]的研究显示,ICA 可以提高免疫佐剂对荷瘤 DBA/2J 小鼠细胞毒性 T 淋巴细胞的反应,使肿瘤小鼠脾细胞中阳性细胞比例明显增加,提示 ICA 能增强免疫佐剂的免疫原性,增强 T 细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)识别肿瘤细胞的能力,并为清除肿瘤细胞提供依据。EPS 还能够促进鸡脾淋巴细胞增殖[27],刺激细胞因子(IL-2、IL-4、IFN - γ、IL-10、IL-12 和 TNF - α)的分泌,增加 NO 的分泌,促进骨髓来源的树突状细胞(chBM - DCs)的成熟,并增强其刺激能力、吞噬率和促进 ch BM - DCs 的成熟,增强 MHC I 类分子的表达。其他研究表明,EPS 对 T 细胞和 B 细胞具有有丝分裂原样作用,并能增加裸鼠脾脏细胞的 DNA 合成,表明 EPS 是淫羊藿补肾助阳作用的重要活性成分,是一种有效的免疫系统增强剂[28]。除此之外,EPS 还能促进鸡脾脏淋巴细胞和腹腔巨噬细胞的增殖,表现出良好的免疫调节活性[29-30]。

WANG C C 等[31]的研究中还观察到 EPS 激活的巨噬细胞刺激 $CD4^+$ T 细胞分化并促进 INF - γ 的产生增加,且 EPS 通过调节宿主免疫系统功能在荷瘤小鼠中表现出显著的抗肿瘤活性。另一项研究发现,ICA I 具有强大的抑制肿瘤生长的作用[32],它不仅能够增加荷瘤小鼠外周血和肿瘤组织中的 $CD8^+$ T 细胞的数量,还能够促进肿瘤细胞的凋亡,因此,EPS 和 ICA I 被证明是一种高效的、安全的、抑制肿瘤生长的小分子化合物。此外,添加酸性淫羊藿多糖使哺乳仔猪外周血淋巴细胞免疫功能增强和特异性抗体表达增强[33],还改善其肠道形态发育,增加小肠体液免疫反应的活性。LI X J 等的研究[34]还发现 ICT 能够抑制 T 细胞的活化并延长皮肤移植小鼠的存活时间,说明 ICT 可以作为一种潜在的免疫抑制剂。

2.3 对 NK 细胞、LAK 细胞、CD3AK 细胞调节作用 自然杀伤细胞(natural killer cell,NK)是先天性免疫系统中的细胞毒性淋巴细胞,NK 细胞不表达机体细胞重组的抗原受体,而是

表达活化受体和抑制受体的随机组合;通过这些不同受体的刺激信号和抑制信号的净平衡导致对靶细胞的反应或耐受。与 T 细胞不同,NK 细胞可能不需要 MHC 分子呈现抗原来识别和杀死靶细胞,在免疫监视和早期感染控制中发挥重要作用。此外,NK 细胞可通过抑制活化的 B 细胞来抑制骨髓干细胞,并通过释放 IL-2、IFN-γ 和 TNF-β 等细胞因子、刺激粒细胞和吞噬细胞集落的形成,从而发挥免疫调节功能。淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)和 CD3AK 细胞在抗癌领域的重要作用已经被证实,它们的无毒、无免疫抑制并能特异性杀伤肿瘤细胞等优点,使其在多种抗癌方法的研究与实践中变得越来越重要,具有很高的开发潜力和良好的应用前景,成为多细胞治疗当中不可缺少的组成部分。

ICA 可明显提高化疗、辐射所致的免疫抑制小鼠的 NK 细胞活性,并具有一定的调节作用[35]。HE W 等研究[36]报道一定浓度的 ICA 可以提高健康受试者和肿瘤患者的 LAK 细胞和 NK 细胞活性,且 ICA 与 IL-2 具有协同作用,IL-2 与适当剂量的 ICA 联合使用对 LAK 细胞的细胞活性优于单独使用 IL-2 对 LAK 细胞的活性。李晓燕等[37]的进一步探索发现,ICA 不仅可逆转转化生长因子 β2(TGF-β2)对 LAK 和 CD3AK 细胞的免疫抑制作用,而且能够有效提高 CD3AK 细胞的增殖活性,表明 ICA 可以通过增强免疫效应细胞的杀伤活性等方式抵御肿瘤的侵袭。

另一项研究表明,EPS 对小鼠灭活猪圆环病毒(PCV)疫苗具有显著的佐剂作用[38],促进了淋巴细胞增殖,并增加了 IFN-γ 和 IL-6 的 mRNA 表达,显著提高了免疫小鼠的淋巴细胞转化率和抗体滴度。胡月琴[39]探究 EFC 对中枢免疫系统的调节作用结果显示,EFC 明显增加了免疫缺陷小鼠的体质量,且低剂量的 EFC 明显增加了骨髓中 NK 细胞的数量,说明 EFC 对小鼠的中枢免疫系统有明显的调节作用,且不同剂量 EFC 的免疫调节作用是不同的。此外,CHEN G 等[40]研究发现 ICA I 表现出较强的免疫抗肿瘤活性,直接表现为上调荷瘤小鼠外周血中包括 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞或 NK 和 NKT 细胞在内的多个淋巴细胞亚群,这些结果表明,ICA I 通过其微生物组重塑和宿主免疫调节特性,具有明显的免疫调节功能。

3 淫羊藿对免疫因子的调节作用

免疫反应的进行不仅依赖于免疫细胞之间的相互作用,而且还受到许多其他因素的影响,其中包括抗原、补体、细胞因子和膜表面分子。这些分子可以促进机体的免疫反应,从而提高机体的抵御力,保护机体的健康。

最近的研究发现,对环磷酰胺诱导的小鼠膀胱炎模型应用 ICA 后[41],环磷酰胺引起的中性粒细胞增多/淋巴细胞减少现象被有效逆转,且膀胱中的抗氧化酶水平得到了明显改善,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素-1β(IL-1β)的产生也得到了相应减少。Toll 样受体(TLR)在先天免疫系统中起着重要的作用,是 ICA 作用的靶点[42],ICA 可以通过 Ana-1 鼠巨噬细胞的刺激来诱导 TLR9 的显著表达[43],同时还可以显著上调 TLR9 的下游信号通路中 IL-6 和 TNF-α 来促进 TLR9 的活性。此外,还有研究通过检测 HaCaT 细胞中炎症细胞因子 TNF-α/IFN-γ 的水平探究 ICA 的免疫调节作用,结果表明,ICA 治疗阻止了炎症细胞因子的分泌和类固醇的生成,通过体外皮肤下丘脑-垂体-肾上腺轴的免疫调节来抑制炎症[44]。SAI X 等[45]通过 HO-1/Nrf2 途径研究了心肌梗死(MI)中 ICA 的免疫调节机制,发现 ICA 可以降低 TNF-α、IL-17、INF-γ 和 IL-6 水平,通过缓解炎症因素来最大限度地减少急性心肌梗死后小鼠的心肌细胞损伤和免疫抑制反应。ICA 治疗还可以扩大复发性自然流产小鼠(RSA)的调节性 T 细胞(Treg)数量,显著减少 Th1 细胞数量,降低胎盘中雷帕霉素机械靶标(mTOR)的表达,表明 ICA 可能通过 mTOR 途径增加 Treg 细胞扩增并减少促炎因子表达,发挥免疫调节作用[46],HUANG S Q 等[47]的另一项研究还发现 ICT 可能通过激活 TGF-β/SMAD 信号通路调控 Treg/Th17 失衡对 RSA 发挥其治疗作用,这些结果凸显了 ICA 和 ICT 可作为 RSA 的治疗药物的潜力。

除此之外,关于 ICA 对支气管哮喘过程影响的研究结果表明[48-49],ICA 可通过调节 Th1/Th2 平衡衍生的细胞因子和多种免疫相关促炎细胞因子的分泌,从而改善动物模型中哮喘诱导的气道炎症。同样地,雾化吸入 ICT 可显著减少支气管哮喘小鼠气道和肺血管周围的炎症细胞浸润,并抑制哮喘小鼠的杯状细胞增生[50]。另一项研究表明[51],EPS 可通过上调 MHC Ⅱ和共刺激因子(CD40、CD80、CD86)的表达,提高 BMDC 细胞中炎性细胞因子(IL-6、TNF-α、IL-12)的水平,促进小鼠骨髓源性树突状细胞(BMDC)的成熟和功能,表明 EPS 具有良好的免疫调节作用。EPS 还能抑制一些细胞因子的产生,并促进 chBM-DCs 的活性,进而降低 IL-10 和 TNF-α 的水平,从而影响细胞介导的免疫反应[12]。

4 淫羊藿对肿瘤免疫微环境的调节

机体各系统是一个相互协调、相互制约的有机整体,每个系统都会受到其他系统的调节和影响。当肿瘤发生的时候,免疫系统也会受到其他系统的影响。在肿瘤的发生和发展过程中,免疫系统的功能也会受到不同程度的影响。例如,肿瘤细胞会通过释放免疫抑制分子来抑制免疫系统的功能,从而逃避免疫系统的识别和攻击。此外,肿瘤细胞还会通过表达免疫抑制分子来招募免疫细胞,从而进一步抑制免疫系统的功能。

ICA 可通过促进肿瘤免疫、抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移等多种途径对乳腺癌、结直肠癌、食管癌等多种癌症发挥抗癌作用[52-53]。陈德森等[54]在 SCID 小鼠前列腺癌原位移植瘤实验中发现,ICA 不仅能够阻止前列腺癌的发展,还能够促进雄激素受体(AR)的磷酸化,进一步降低 PTEN 的表达,最终实现抗前列腺癌的目的。ICA 还能明显抑制 AR 蛋白的表达,抑制 AR 在 LNCaP 细胞中的肿瘤易位,并显著降低 LNCaP 细胞中 PSA 蛋白的表达[55]。此外,ICA 不仅有助于提高 C57BL/6 小鼠 Lewis 肺癌患者血清中 IL-2 的水平[56],还有助于抑制 TNF-α、IL-10 以及 IL-17 的活性,这些结果证实了 ICA 具有显著的免疫调控作用,从而提升了患者的抗病毒活性。在功能上,ICA 可以有效地阻止 IKK 复合物的产生,进而抑制 NF-κB 信号通路的传递,进一步降低肝肿瘤细胞及其他免疫抑制细胞中程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)的表达,从而增强免疫治疗的效果[57],在晚期肝细胞癌(HCC)患者中表现出安全性、持久性和抗髓系细胞免疫抑制,这与其免疫调节活性和免疫生物标志物相关[58]。ICA 还可靶向 EMH,阻断 MDSCs 的形成和激活,以此来改变肿瘤患者的免疫系统[59],增强 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤力,提示 ICA 可通过抑制 HCC 小鼠脾脏 MDSCs 的产生,促进 CTL 的抗肿瘤功能,证明 ICA 在改善患者的免疫系统方面的潜力,表明其可能发展成为有效治疗 HCC 的新型配伍药物甚至独立治疗药物。侯曼婷等[60]探讨淫羊藿醇提物对体外巨噬细胞极化调控机制及对 M2 样巨噬细胞促进 4T1 乳腺癌细胞迁移和集落形成的影响时发现淫羊藿醇提物通过体外调节巨噬细胞极化减弱 4T1 细胞迁移和集落形成,表明淫羊藿治疗乳腺癌可能与调节肿瘤微环境有关。栾玉玲等[61]从髓系细胞角度探讨了 ICA 的免疫调控作用,验证 ICA

可通过调控 MDSCs 细胞凋亡及分化抑制其免疫抑制活性，抑制大肠癌转移。

其他研究表明，淫羊藿黄酮类成分异戊烯类黄酮 ICT 可以抑制前列腺癌 LNCaP 细胞系 PSA 的转录，并通过绑定芳烃受体（AhR）调节蛋白酶体的泛素化降解，从而促进 LNCaP 细胞 AR 和 ARvs 的降解，抑制 LNCaP 细胞 AR 的转录[62]。ICA I 可以明显提高肿瘤微环境中的 $CD8^+$ T 细胞及 IFN－γ[63]，同时能够与蛋白吲哚胺 2，3－双加氧酶 1（IDO1）相互作用，抑制“免疫逃逸”，促进 STATI 磷酸化，进一步诱导肿瘤细胞的凋亡，是一种安全、高效的免疫抑制剂，可以有效地提升患者的免疫系统，促进机体的健康。

5 总结与展望

越来越多的证据表明，淫羊藿的主要活性成分，如 ICA、ICT、AHI、ICA I、EPS、EFC 等成分在免疫调节过程中发挥着至关重要的作用。一方面，这些成分通过各种信号通路下调组织细胞和细胞因子分泌促炎细胞因子，以改善因疾病导致的组织应激和损伤；另一方面这些成分通过多种途径调节 LAK、CD3AK、NK 细胞和 T 细胞、B 细胞等免疫细胞及其分泌的细胞因子，从而在肿瘤、免疫抑制和细菌感染等情况下的免疫监视、稳态和防御中发挥直接作用。并且，这些成分对各种免疫细胞亚群如 Th1、Th2 和 M2 细胞以及其分泌的细胞因子时其免疫调节作用往往因所面对的情况而异。这些结果表明，ICA、ICT、AHI、ICA I、EPS、EFC 等成分可以通过调节免疫系统平衡，在不同疾病中发挥着定向调节作用。

淫羊藿野生资源丰富，是临床上常用的一种中药材，迄今为止，体内和体外研究结果表明它们具有作为免疫抑制剂或免疫佐剂的临床潜力。淫羊藿含有多种活性物质，在食品、保健品、药品、化妆品等领域有着很大的应用潜力，现已开发出淫羊藿饮料、片剂、胶囊、注射液等多种产品。随着对淫羊藿中各成分构效关系、药理活性、制剂及临床应用等方面的深入研究，定将发现淫羊藿中各成分及成分群发挥免疫调节的作用机制，这将为进一步开发利用淫羊藿在机体免疫调节方面的作用提供临床依据。

参考文献

[1] BI Z Y, ZHANG W, YAN X Y. Anti－inflammatory and immunoregulatory effects of icariin and icaritin[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 151: 113180.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 北京：中国医药科技出版社, 2020.
[3] ZHANG C, SUI X, JIANG Y, et al. Antitumor effects of icaritin and the molecular mechanisms[J]. Discov Med, 2020, 29(156): 5－16.
[4] JIANG M C, CHEN X H, ZHAO X, et al. Involvement of IGF－1 receptor signaling pathway in the neuroprotective effects of Icaritin against MPP(+)－induced toxicity in MES23.5 cells[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 786: 53－59.
[5] QIAN H Q, WU D C, LI C Y, et al. A systematic review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicity of *Epimedium koreanum* Nakai [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318 (pt b): 116957.
[6] LI X C, WANG Y Y, CHEN Y X, et al. Icariside II alleviates lipopolysaccharide－induced acute lung injury by inhibiting lung epithelial inflammatory and immune responses mediated by neutrophil extracellular traps[J]. Life Sci, 2024, 346: 122648.
[7] 谭莉，陈瑞战，陆娟，等. 淫羊藿多糖的分子特征及免疫活性研究[J]. 分子科学学报, 2017, 33(3): 190－195.
[8] 余曼. 补肾托毒化瘀对艾滋病抗病毒治疗后免疫重建不良的影响研究[D]. 成都：成都中医药大学, 2019.
[9] WANG K, LI J T, ZHENG X Y, et al. The pharmacological effects and safety of the raw and prepared folium of *Epimedium brevicornu* Maxim. on improving kidney－Yang deficiency syndrome and sexual dysfunction[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1233468.
[10] 鲁宁杰，郭鑫，李伟，等. 淫羊藿总黄酮对环磷酰胺致免疫抑制小鼠免疫功能的影响[J]. 新疆医学, 2019, 49(6): 575－577.
[11] CAO L H, QIAO J Y, HUANG H Y, et al. PI3K－AKT signaling activation and icariin: the potential effects on the perimenopausal depression－like rat model[J]. Molecules, 2019, 24(20): 3700.
[12] QIN T, REN Z, YI L, et al. Immunological modulation effects of an acid *Epimedium* polysaccharide on immune response in chickens [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 56－66.
[13] XU Z Z, WANG S, WEI X Y, et al. The influence of Icaritin on side effects of GOP in mice[C]//International Symposium on the Frontiers of Biotechnology and Bioengineering (Fbb 2019), Hangzhou, China. AIP Publishing, 2019.
[14] SUN C H, YANG J, PAN L H, et al. Improvement of icaritin on hematopoietic function in cyclophosphamide－induced myelosuppression mice[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40(1): 25－34.
[15] 赵连梅，纪昕，潘晓明，等. 淫羊藿苷(ICA)对化疗后免疫抑制小鼠的免疫促进作用[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(12): 1092－1095, 1099.
[16] 赵连梅，纪昕，单保恩，等. 淫羊藿苷对化疗后小鼠骨髓和细胞免疫抑制作用的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2010, 26(10): 976－979.
[17] 刘君雯，刘天明，李敬双，等. 淫羊藿苷对小鼠巨噬细胞和淋巴细胞免疫功能的影响[J]. 现代畜牧兽医, 2018(12): 14－18.
[18] 刘天明，李敬双，安妮，等. 淫羊藿苷对体外金黄色葡萄球菌感染小鼠巨噬细胞和淋巴细胞的免疫调节效应[J]. 饲料研究, 2016, 39(7): 40－44.
[19] 罗昭华，唐彦萍，袁谨，等. 淫羊藿甙对巨噬细胞 iNOS 和 TNF－α mRNA 的影响[J]. 遵义医学院学报, 2005, 28(5): 409－411.
[20] 罗娟，戢艳琼，谭艳，等. 淫羊藿苷对 ox－LDL 诱导巨噬细胞凋亡的作用及其机制的研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(23): 2701－2706.
[21] 赖新强，黄秀艳，曾耀英. 脱水淫羊藿素对小鼠巨噬细胞免疫功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(4): 374－376, 380.
[22] ZHUANG W, SUN N, GU C J, et al. A literature review on *Epimedium*, a medicinal plant with promising slow aging properties[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21226.
[23] SHEN R L, DENG W J, LI C, et al. A natural flavonoid glucoside icariin inhibits Th1 and Th17 cell differentiation and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 24(2): 224－231.
[24] CHI L Q, GAO W Y, SHU X R, et al. A natural flavonoid glucoside, icariin, regulates Th17 and alleviates rheumatoid arthritis in a murine model[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 392062.
[25] 向蕾，童允洁，田小龙，等. 淫羊藿苷对 RA 滑膜细胞凋亡及炎性因子表达的影响及机制研究[J]. 现代免疫学, 2020, 40(5): 360－365, 423.
[26] ZHANG X D, KANG Z C, LI Q J, et al. Antigen－adjuvant effects of icariin in enhancing tumor－specific immunity in mastocytoma－bearing DBA/2J mice [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99:

810 – 816.
[27] KE L T, DUAN X Q, CUI J, et al. Research progress on the extraction technology and activity study of *Epimedium* polysaccharides [J]. Carbohydr Polym, 2023, 306: 120602.
[28] CHEN G, HUANG J J, LEI H H, et al. Icariside I – A novel inhibitor of the kynurenine – AhR pathway with potential for cancer therapy by blocking tumor immune escape[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 153: 113387.
[29] 顾欢欢, 杨耀森, 苏建青, 等. 淫羊藿多糖对鸡脾脏淋巴细胞的调节作用研究[J]. 中国家禽, 2018, 40(24): 54 – 57.
[30] 杨植, 王煜轩, 龚诗淼, 等. 扶正类中药多糖调控畜禽免疫功能的研究进展[J]. 中国兽医杂志, 2024, 60(4): 111 – 119.
[31] WANG C C, FENG L, SU J Y, et al. Polysaccharides from *Epimedium koreanum* Nakai with immunomodulatory activity and inhibitory effect on tumor growth in LLC – bearing mice[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 207: 8 – 18.
[32] 丁雁, 邢善田, 周金黄. 淫羊藿多糖促进小鼠 T 和 B 细胞 ~ 3H – TdR 掺入和诱生干扰素作用的研究[J]. 中国免疫学杂志, 1985, 1(6): 42 – 46.
[33] JIN Q, CHENG L, ZHU Y L, et al. Immune – related effects of compound *Astragalus* polysaccharide and sulfated *Epimedium* polysaccharide on newborn piglets[J]. Anim Biotechnol, 2023, 34(3): 508 – 519.
[34] LI X J, HU Y P, HE L G, et al. Icaritin inhibits T cell activation and prolongs skin allograft survival in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 13(1): 1 – 7.
[35] SHEN Z Y, CHEN Y. Comparative study of effect and kidney tonifying reciped on regulatory effect of T lympholytes apoptosis gene in corticostcrone treated rats [J]. Chin J Immumul, 2002, 18: 187 – 190.
[36] HE W, SUN H, YANG B, et al. Immunoregulatory effects of the herba Epimediia glycoside icariin [J]. Arzneimittelforschung, 1995, 45(8): 910 – 913.
[37] 李晓燕, 张玲, 王芸, 等. 淫羊藿甙逆转转化生长因子 β_2 免疫抑制作用的抗肿瘤研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2000, 7(2): 127 – 130.
[38] FAN Y P, GUO L W, HOU W F, et al. The adjuvant activity of *Epimedium* polysaccharide – *Propolis* flavone liposome on enhancing immune responses to inactivated porcine circovirus vaccine in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 972083.
[39] 胡月琴. 淫羊藿总黄酮对环磷酰胺致免疫低下小鼠中枢免疫系统的调节作用[J]. 巴楚医学, 2018, 1(4): 30 – 33.
[40] CHEN G, CAO Z, SHI Z J, et al. Microbiome analysis combined with targeted metabolomics reveal immunological anti – tumor activity of icariside I in a melanoma mouse model[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 140: 111542.
[41] AMANAT S, SHAL B, KYOUNG SEO E, et al. Icariin attenuates cyclophosphamide – induced cystitis *via* down – regulation of NF – κB and up – regulation of Nrf – 2/HO – 1 signaling pathways in mice model[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 106: 108604.
[42] SHI M, CHEN X, YE K R, et al. Application potential of toll – like receptors in cancer immunotherapy: Systematic review [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(25): e3951.
[43] LI L, PENG L N, MIAO J H, et al. Icariin induces the expression of toll – like receptor 9 in ana – 1 murine macrophages[J]. Phytother Res, 2011, 25(11): 1732 – 1735.
[44] KONG L, LIANG X, LIU A, et al. Icariin inhibits inflammation *via* immunomodulation of the cutaneous hypothalamus – pituitary – adrenal axis *in vitro*[J]. Clin Exp Dermatol, 2019, 44(2): 144 – 152.
[45] SAI X, LI Z T, DENG G, et al. Immunomodulatory effects of icariin in a myocardial infarction mouse model[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12504 – 12515.
[46] PENG F, HAN Z, CHEN H, et al. The effects of treatment with icariin on immune tolerance in the recurrent spontaneous abortion mice[J]. Reprod Sci, 2023, 30(9): 2794 – 2804.
[47] HUANG S Q, XIA L, XIA Y Q, et al. Icaritin attenuates recurrent spontaneous abortion in mice by modulating Treg/Th17 imbalance *via* TGF – β/SMAD signaling pathway[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2024, 1871(1): 119574.
[48] LI B, DUAN X H, XU C Q, et al. Icariin attenuates glucocorticoid insensitivity mediated by repeated psychosocial stress on an ovalbumin – induced murine model of asthma[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 19(2): 381 – 390.
[49] LIU J Q, LIU L M, SUN J, et al. Icariin protects hippocampal neurons from endoplasmic reticulum stress and NF – κB mediated apoptosis in fetal rat hippocampal neurons and asthma rats[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1660.
[50] HE Y, CUI J, XIAO B, et al. Atomized inhalation of Icaritin reduces airway inflammation and remodeling in asthmatic mice[J]. J Asthma, 2024, 61(9): 930 – 939.
[51] 杨艳君, 李畅, 陈菲菲, 等. 淫羊藿多糖组成分析及其免疫调节作用研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4358 – 4364.
[52] LIU Y F, YANG H, XIONG J, et al. Icariin as an emerging candidate drug for anticancer treatment: Current status and perspective [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 157: 113991.
[53] 臧远龙, 李军, 曾蕊, 等. 木鳖子 – 淫羊藿有效部位筛选与其组方抗肺癌作用机制初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 17 – 25.
[54] 陈德森, 胡熙耀, 陈少秀, 等. 淫羊藿苷对 SCID 小鼠前列腺癌原位移植瘤雄激素受体信号通路的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(10): 49 – 54.
[55] 张津,淫羊藿苷对前列腺癌 LNCaP 细胞的作用及其 AR 相关分子机制[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
[56] 袁嘉瑞, 汪春飞, 宋捷, 等. 淫羊藿醇提物抑制肺癌生长及调节免疫作用研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 112 – 117.
[57] MO D L, ZHU H, WANG J, et al. Icaritin inhibits PD – L1 expression by targeting protein IκB kinase α[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(4): 978 – 988.
[58] FAN Y, LI S, DING X Y, et al. First – in – class immune – modulating small molecule Icaritin in advanced hepatocellular carcinoma: preliminary results of safety, durable survival and immune biomarkers[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 279.
[59] TAO H M, LIU M Y, WANG Y, et al. Icaritin induces anti – tumor immune responses in hepatocellular carcinoma by inhibiting splenic myeloid – derived suppressor cell generation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 609295.
[60] 侯曼婷, 杨慧捷, 李强, 等. 淫羊藿醇提物调节 M2 样巨噬细胞极化减少乳腺癌细胞迁移和集落形成的研究[J]. 中草药, 2023, 54(6): 1842 – 1849.
[61] 栾玉玲, 陈皖晴, 冯煜. 淫羊藿苷调控髓源抑制细胞功能抑制大肠癌转移的研究[J]. 中成药, 2023, 45(3): 768 – 774.
[62] SUN F, INDRAN I R, ZHANG Z W, et al. A novel prostate cancer therapeutic strategy using icaritin – activated arylhydrocarbon – receptor to co – target androgen receptor and its splice variants[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(7): 757 – 768.
[63] 陈桂. 淫羊藿次苷 I 抗肿瘤的免疫代谢分子机制[D]. 武汉: 中国科学院大学(中国科学院精密测量科学与技术创新研究院), 2022.