

人参多糖分散片制备工艺及其免疫活性研究

周铄,任京,姜子烨,焦丽丽,吴巍,李慧,张晓瑜*

(长春中医药大学,吉林省人参科学研究院,吉林 长春 130117)

摘要:旨在确定人参多糖分散片的处方、制备工艺并检测免疫活性。采用单因素实验法对崩解剂、填充剂和润滑剂进行考察,以性状、崩解时限、硬度为考察指标,优化人参多糖分散片的处方;通过对小鼠脏器指数、迟发性变态反应、吞噬指数和自然杀伤细胞活性的测定考察人参多糖分散片的免疫活性。结果表明,人参多糖分散片的优选处方为 31.25% 人参粗多糖作主药,38.67% 微晶纤维素与 19.08% α -乳糖作复合填充剂,10% 交联聚乙烯吡咯烷酮作崩解剂,1% 硬脂酸镁作润滑剂,50% 乙醇作润湿剂。免疫活性试验结果表明,人参多糖分散片可以显著提高小鼠的脏器指数、足跖肿胀程度、吞噬指数和自然杀伤细胞活性,具有良好的免疫增强活性。其中 2.50 g/(kg·bw) 人参多糖分散片的免疫活性最强,可作为潜在的保健食品或营养补充剂。

关键词:人参;多糖;分散片;制备工艺;免疫活性

中图分类号:TQ461 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2024)01-0034-05

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2024.0585

Study on Preparation Processes and Immune Activity of Ginseng Polysaccharide Dispersible Tablets ZHOU Shuo, REN Jing, JIANG Zi-ye, JIAO Li-li, WU Wei, LI Hui, ZHANG Xiao-yu* (Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

Abstract: The prescription, preparation technology and immune activity of ginseng polysaccharide dispersible tablets were determined in the study. The disintegrants, fillers and lubricants were examined using single factor experiment method. The traits, disintegration time and hardness were used to optimize the prescription of ginseng polysaccharide dispersible tablets. The organ index, delayed hypersensitivity, phagocytic index and natural killer cell activity in mice were determined to examine the immunological activity of ginseng polysaccharide dispersible tablets. The results showed that the optimum prescription of ginseng polysaccharide dispersible tablets was 31.25% ginseng crude polysaccharide as main ingredient, 38.67% microcrystalline cellulose and 19.08% α -lactose as composite filler, 10% cross-linked polyvinylpyrrolidone as disintegrant, 1% magnesium stearate as lubricant and 50% ethanol as wetting agent. The results of immunoactivity test showed that ginseng polysaccharide dispersible tablets could significantly increase organ index, foot-plantar swelling degree, phagocytic index and natural killer cell activity in mice, exhibiting good immune enhancement function. Among them, 2.50 g/(kg·bw) ginseng polysaccharide dispersible tablets showed the strongest immunological activity and can be used as potential health food or nutritional supplements.

Key words: ginseng; polysaccharide; dispersible tablets; preparation processes; immunological activity

人参为五加科多年生草本植物,具有大补元气,补脾益肺等功效。人参中含有多糖、皂苷、挥发油、氨基酸等多种有效成分^[1,2]。研究表明,人参多糖作为人参中的重要有效成分之一,具有多种药理学功能,且安全无毒^[3,4]。近年来,人参多糖剂型多以胶囊与注射剂为主,其价格昂贵且使用不便^[5]。而分散片是一种在水中能迅速崩解并分散均匀的片剂,具有吸收快,工艺简单,服用方便,生物利用度高的特点^[6]。为此,本文基于人参多糖的临床应用及药理活性,筛选出人参多糖分散片的最佳制备工艺及处方并对其免疫活性进行初步探索。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

FDU-1100 型冷冻干燥机(上海爱朗仪器有限公司); Infinite M200 PRO 型酶标仪(美国 Beckman 公司); DP30A 型单冲压片机(北京新龙立科

收稿日期:2023-09-08;网络首发日期:2023-10-11

基金项目:吉林省教育厅项目(JJKH20230992KJ)。

作者简介:周铄(1998-),女,吉林通化人,硕士生,主要从事糖生物化学研究。

通讯作者:张晓瑜, E-mail: zhangxyvip2023@163.com。

引用本文:周铄,任京,姜子烨,等. 人参多糖分散片制备工艺及其免疫活性研究[J]. 化学试剂, 2024, 46(1): 34-38。

技术有限公司);YD-1 型片剂硬度测试仪(天津市国铭医药设备有限公司);LB-2D 型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器有限公司)

微晶纤维素(杭州普修生物科技有限公司);麦芽糊精(北京太阳生物科技有限公司);乳糖(西陇化工股份有限公司);硬脂酸镁(天津市光复精细化工研究所);羧甲基淀粉钠(陕西圣瑞医药科技有限公司);交联聚乙烯吡咯烷酮(山西锦洋药用辅料有限公司);低取代羟丙基纤维素(西安正天药用辅料有限公司);所有试剂均为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 人参粗多糖的制备

根据实验室前期试验,确定最佳提取方案。称取 500 g 人参粉末,按 1:10 的料液比(m/V)加入蒸馏水,沸水提取 3 h,过滤,滤渣重复提取 2 次,合并滤液,80 ℃ 水浴浓缩后离心(10 000 r/min, 5 min),取上清,加入 95% 的乙醇至乙醇终浓度为 40%^[7],醇沉过夜,离心,冻干即得人参粗多糖。

1.2.2 分散片制备方法

1.2.2.1 制剂规格确定

根据目前市售分散片片剂重量在 0.25 g 左右与人体口服推荐剂量为 5 g/(人·d)。经实验预试,初步制定本品为 0.2 g/片,规格为 0.041 7 g/片,一次一片,一日两次。并初步确定处方原料与辅料的质量比为 1:2.2,制备人参多糖分散片。同时根据片剂的质量检测标准确定处方。

1.2.2.2 压片方式的筛选

根据前期预试验发现,粉末直接压片法的片剂硬度(113.2 N)大于湿法制粒压片法的片剂硬度(109.7 N),虽都符合 2020 版《中国药典》规定,但粉末直接压片法粉末流动性差,成型性低,故选择湿法制粒压片法。将过 100 目筛后的人参粗多糖粉末、填充剂、崩解剂混合均匀后,少量多次的加入润湿剂,过 18 目筛制粒,并于恒温干燥箱(40~60 ℃)中干燥后得到整粒。取过筛后的整粒、崩解剂和润滑剂充分混合后进行压片。

1.2.3 评价标准

1.2.3.1 外观

黄白色椭圆小片,色泽均匀,表面光滑,完整。

1.2.3.2 硬度与崩解时限

经预实验与 2020 年版《中华人民共和国药典》第四部通则 0921^[8]崩解时限检查法。片剂硬度范围为 10~200 N,崩解时限小于 3 min 符合规定。

1.2.3.3 分散均匀性

取同批次样品 6 片,根据 2020 年版《中华人

民共和国药典》第四部通则 0101 规定,分散片各片均应在 3 min 内全部崩解并通过筛网^[9]。

1.2.3.4 填充剂的考察

以片剂的性状、硬度、崩解时限为评价片剂的质量检测标准,分别探究微晶纤维素(MCC)、 α -乳糖、麦芽糊精作为填充剂,相同添加量与主药混合制备分散片时,对片剂质量的影响。

1.2.3.5 崩解剂的考察

确定填充剂后,以片剂的性状、硬度、崩解时限为评价片剂的质量检测标准,分别探究羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)作为填充剂,相同添加量与主药混合制备分散片时,对片剂质量的影响。

1.2.3.6 润湿剂的考察

通过改变乙醇的浓度,以“手握即成团、轻轻一压即散开”作为软材的评价标准^[10],分别考察不同浓度的乙醇对制得的软材软硬黏度、制粒时难易程度和制得颗粒形态的影响。

1.2.4 免疫活性研究

1.2.4.1 实验设计

200 只 SPF 级雌性昆明小鼠,购自长沙市天勤生物技术有限公司,体质量(18±3) g,所有动物实验均符合机构伦理准则,并经中国长春中医药大学机构动物护理和使用委员会批准。

小鼠随机分为 I、II、III、IV、V 5 个大组,每组 40 只,分别进行实验。每一大组按体重随机分为空白对照组和低、中、高(0.417、0.834、2.50 g/(kg·bw)) 3 个剂量组,每组 10 只动物。分别称取 0.835、1.67、5.0 g 人参多糖分散片,加蒸馏水至 20 mL,配制成浓度分别为 41.7、83.4、250 mg/mL 的人参多糖分散片混悬液,供剂量组小鼠使用,按 10 mL/(kg·bw)经口灌胃,溶剂对照组给予等体积的蒸馏水。每天灌胃一次,连续灌胃 30 d。

1.2.4.2 人参多糖分散片对小鼠体重及免疫器官脏器/体重比值的测定

分别记录给药前、给药后第 1、2、3 周及给药结束时的小鼠体重。末次给药 24 h 后,解剖取出小鼠脾脏和胸腺,并计算脏器/体重比值^[11]。

1.2.4.3 迟发性变态反应(DTH)实验

参照李玖玖等^[12]的方法,并稍作修改。取羊血用生理盐水(NS)洗涤 3 次,2 000 r/min 离心 10 min,小鼠于末次给药后腹腔注射 0.2 mL 体积分数 2% 的细胞悬液(绵羊红细胞(SRBC)+NS)。4 d 后测量左后足跖部厚度,在测量部位皮下注

射体积分数 20% 的 SRBC (20 μL /只), 于注射后 24 h 测量左后足跖部厚度。以前后足跖部厚度差值(足跖肿胀度)来表示 DTH 的程度。

1.2.4.4 小鼠碳廓清实验

参照郭子萌等^[13]的方法,并稍作修改。连续灌胃 30 d 后,小鼠尾静脉注以 NS 4 倍稀释的印度墨汁,立即计时。于注射墨汁后 2、10 min,分别从内眦静脉丛取血 30 μL ,加入到 3 mL 0.1% Na_2CO_3 溶液中,摇匀。用 720 分光光度计在 600 nm 波长处测定光密度值(OD),以 0.1% Na_2CO_3 作空白对照。将小鼠处死,取肝、脾称重,计算吞噬指数 a。

$$K = (\text{OD}_1 - \text{OD}_2) / (t_2 - t_1) \quad (1)$$

$$\text{吞噬指数 } a = \text{体重} / (\text{肝重} + \text{脾重}) \times \sqrt[3]{K} \quad (2)$$

式中: OD_1 为 t_1 时的吸光度; OD_2 为 t_2 时的吸光度; t_1 为给墨汁后第一次取血时间; t_2 为给墨汁后第二次取血时间; K 为廓清指数。

1.2.4.5 自然杀伤(NK)细胞活性测定

参照周瑜等^[14]的方法,并稍作修改。小鼠连续灌胃 30 d 后,取脾,制成单个细胞悬液。加入 1 mL RPMI1640 完全培养液调细胞浓度为 2×10^7 个/mL 制得效应细胞。培养液调 YAC-1 细胞浓度为 4×10^5 个/mL 制得靶细胞。取靶细胞和效应细胞各 100 μL ,加入培养板中,靶细胞自然释放孔加靶细胞和培养液各 100 μL ,靶细胞最大释放孔加靶细胞和 2.5% Triton 液各 100 μL 。5% CO_2 、37 $^\circ\text{C}$ 孵育 4 h,1 500 r/min 离心 5 min。分别向 96 孔板中加入 100 μL 上清液与 LDH 基质液,10 min 后加入 30 μL 1 mol/L 的 HCl 终止反应,酶标仪 490 nm 波长测定 OD。

$$\text{NK 细胞活性} = (\text{反应孔 OD} - \text{自然释放孔 OD}) / (\text{最大释放孔 OD} - \text{自然释放孔 OD}) \quad (3)$$

1.3 数据处理

采用 Excel 2010 和 SPSS version 26 进行统计分析,实验数据以均数 $\pm$ 标准差表示。 $P < 0.05$ 与 $P < 0.01$ 认为有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 湿法制粒压片法处方设计及优化结果

2.1.1 填充剂的筛选

采用单因素实验法,分别选取 MCC、 α -乳糖、麦芽糊精作为填充剂与主药混合制备片剂,并以性状、崩解时限、硬度为评价指标对其进行考察,结果如表 1 所示。

由表 1 可知,MCC 作为填充剂硬度合适,片

表 1 不同填充剂对分散片的影响

Tab.1 Effect of different fillers on dispersible tablets

	处方一	处方二	处方三
多糖/g	75.0	75.0	75.0
MCC/g	165.0	—	—
α -乳糖/g	—	165.0	—
麦芽糊精/g	—	—	165.0
性状	粉末流动性好,片剂表面光滑,崩解后粒度较大	粉末流动性差,容易崩片,崩解后粒度较小	粉末容易黏冲,片剂表面略粗糙,崩解后粒度较小
硬度/N	129.8	>200	178.5
崩解时限/min	14.6	10.3	18.1

剂性状良好,但是崩解后粒度较大; α -乳糖作为填充剂崩解时间较短,崩解后粒度较小,但是硬度过大,超过了片剂硬度的规定范围;麦芽糊精作为填充剂硬度符合规定,崩解后粒度较小,但是黏性过大,出现了黏冲的现象,不利于崩解。为了符合质量检测标准,考虑对填充剂进行联合使用。

2.1.2 复合填充剂的筛选

将 MCC 分别以质量比为 2:1、4:1、1:1 与 α -乳糖和麦芽糊精混合作为填充剂,与主药混合制备片剂,其考察结果如表 2 所示。

表 2 不同比例填充剂对分散片的影响

Tab.2 Effect of different ratios of fillers on dispersible tablets

	处方一	处方二	处方三	处方四	处方五	处方六
多糖/g	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0	75.0
MCC/g	110.0	132.0	82.5	110.0	132.0	82.5
α -乳糖/g	55.0	33.0	82.5	—	—	—
麦芽糊精/g	—	—	—	55.0	33.0	82.5
性状	片剂表面光滑,崩解后粒度大	易崩片	硬度偏高	硬度偏高	硬度偏高	硬度偏高
硬度/N	136.5	152.7	144.2	>200	193.5	182.7
崩解时限/min	15.3	17.2	18.3	17.3	19.1	16.5

由表 2 可知,MCC 与麦芽糊精一起作为填充剂时,片剂的硬度普遍偏高,不利于分散片的崩解。综合性状、硬度、崩解时限多方面考虑,最终选择处方一($m(\text{MCC}) : m(\alpha\text{-乳糖}) = 2:1$)作为片剂的填充剂。

2.1.3 崩解剂的筛选

分别选取 CMS-Na、PVPP、L-HPC 作为不同崩解剂与主药和其他辅料混合制备片剂,并对其硬度、崩解时限进行考察,结果见表 3。

如表 3 所示,不同崩解剂对分散片的崩解时限影响较大。根据 2020 年版《中华人民共和国药

表 3 不同崩解剂对分散片的影响

Tab.3 Effect of different disintegrants on dispersible tablets

	处方一	处方二	处方三
多糖/g	75.0	75.0	75.0
MCC/g	92.8	92.8	92.8
α -乳糖/g	45.8	45.8	45.8
CMS-Na/g	24.0	—	—
PVPP/g	—	24.0	—
L-HPC/g	—	—	24.0
硬脂酸镁/%	1	1	1
硬度/N	158.8	113.2	133.1
崩解时限/min	9.3	<3	6.4

典》第四部通则 0921 崩解时限检查法,以崩解时限和硬度为考察因素,最终选择处方二作为片剂的崩解剂。

2.1.4 润湿剂的筛选

以“手握成团,轻压即散”的软材评价标准,分别选取 40%、50%、60%的乙醇,考察 3 种浓度的润湿剂对软材的影响,结果如表 4 所示。

表 4 不同浓度的乙醇对制软材情况的影响

Tab.4 Effect of different concentrations of ethanol on the condition of softwood production

浓度/%	性状
40	制粒困难,黏性较大,易结块,难筛
50	黏度合适,容易制粒
60	黏度较小,颗粒松散,细粉多,不易压片

由于人参多糖具有较强的黏性与吸湿性^[15],因此需要一定量乙醇进行润湿。由表 4 可知,乙醇浓度越高,制得的软材黏度越小。低浓度的乙醇制得的软材黏性较大不易散开,高浓度乙醇制得的软材黏度较低不易成片,故最终选取适中的 50%乙醇作为润湿剂。

综上所述,得到人参多糖分散片的最优处方为 75.0 g 人参、92.8 g MCC、45.8 g α -乳糖、24.0 g PVPP、2.4 g 硬脂酸镁、50%乙醇适量,压片后测得片剂硬度为 109.7 N,崩解时限小于 3 min,符合质量评价标准。

2.2 人参多糖分散片对小鼠体重的影响

由表 5 可知,各小组小鼠的初始体重无显著性差异($P>0.05$),表明实验开始前小鼠间无明显个体差异,实验具有统计学意义。从第二周开始,高剂量组小鼠体重与空白对照组相比有所升高,且差异显著($P<0.05$)。说明 2.50 g/(kg·bw) 人参多糖分散片对小鼠生长具有一定促进作用。

表 5 人参多糖分散片对小鼠体重的影响^注

Tab.5 Effect of ginseng polysaccharide dispersible tablets on body weight of mice ($n=10$)

分组	初始 体重 $\bar{x}s/g$	第一周 体重 $\bar{x}s/g$	第二周 体重 $\bar{x}s/g$	第三周 体重 $\bar{x}s/g$	末期 体重 $\bar{x}s/g$
空白对照组	19.30± 0.60	24.00± 2.40	30.90± 1.40	32.00± 2.00	32.80± 3.00
低剂量组	19.40± 1.00	24.70± 3.40	31.10± 3.20	31.60± 3.60	34.40± 4.70
中剂量组	19.40± 1.00	25.00± 1.40	32.90± 2.70	33.10± 2.70	35.80± 3.20
高剂量组	19.40± 0.80	24.70± 1.60	34.30± 3.30*	35.60± 3.10*	36.00± 3.70*

注:*,与空白对照组相比具有显著性差异($P<0.05$)。

2.3 人参多糖分散片对小鼠免疫活性的影响

由表 6 可知,人参多糖分散片中、高剂量组与空白对照组相比可以显著提高小鼠的脏器指数、足跖肿胀程度与 NK 细胞活性($P<0.05$)。高剂量人参多糖分散片与空白对照组相比可以极显著提高小鼠的碳廓清吞噬指数($P<0.01$)。其中,与空白对照组相比,人参多糖分散片高剂量组小鼠脏脾/体重与胸腺/体重比值分别提高了 8.55% 和 10.11%;小鼠足跖肿胀度提高了 8.45%;小鼠碳廓清吞噬指数提高了 5.05%;小鼠 NK 细胞活性提高了 21.98%。结果表明,人参多糖分散片可以从免疫器官、体液免疫、细胞免疫以及非特异性免疫方面增强机体的免疫活性功能。

表 6 人参多糖分散片的免疫调节活性^注

Tab.6 Immunomodulatory activity of ginseng polysaccharide dispersible tablets ($n=10$)

分组	脾脏/ 体重/ ($mg\cdot g^{-1}$)	胸腺/ 体重/ ($mg\cdot g^{-1}$)	足跖肿 胀度	吞噬 指数 a/ %	NK 细胞 活性/%
空白对照	5.13± 0.65	2.34± 0.36	0.15± 0.01	4.80± 0.44	0.144± 0.05
低剂量组	5.57± 0.70	2.14± 0.24	0.16± 0.01	5.29± 0.98	0.140± 0.04
中剂量组	6.74± 0.68*	2.78± 0.37*	0.19± 0.02*	5.79± 0.85*	0.225± 0.05*
高浓度组	7.24± 0.74*	3.42± 0.37*	0.21± 0.03*	5.90± 1.30**	0.328± 0.05*

注:*,与空白对照组相比具有显著性差异($P<0.05$);**,与空白对照组相比具有极显著性差异($P<0.01$)。

3 讨论

本实验采用单因素实验法,以性状、硬度、分散均匀性为标准,对填充剂、崩解剂、润湿剂进行逐一筛选,最终确定最优处方为人参粗多糖 31.25%,微晶纤维素 38.67%, α -乳糖 19.08%,交联聚乙烯吡咯烷酮 10%,硬脂酸镁 1%,50%乙醇

适量。将人参多糖分散片分为低、中、高(0.417、0.834、2.50 g/(kg·bw))3个剂量组并通过测定小鼠脏器指数、足跖肿胀度、巨噬细胞吞噬指数及NK细胞活性来评估小鼠的免疫活性水平。研究表明,免疫器官指数与机体内细胞免疫与体液免疫密切相关,免疫器官指数越高,机体免疫能力越强^[16,17]。DTH是一种细胞免疫反应,足趾肿胀度越高,机体免疫功能越强^[18,19]。小鼠碳廓清反应单核-巨噬细胞功能的影响,而巨噬细胞是来源于单核细胞和胚胎卵黄囊的先天免疫细胞,具有良好的分泌功能,可在炎症性疾病过程中分泌细胞因子,趋化因子等,是主要的炎症反应调节细胞^[20,21]。NK细胞是人体非特异性免疫细胞,其可无需接触抗原直接杀伤靶细胞,是抵抗肿瘤的第一道防线^[22,23]。方差结果表明,人参多糖分散片可以显著提高小鼠的脏器指数、足跖肿胀程度与NK细胞活性,极显著提高小鼠的碳廓清吞噬指数,从免疫器官、体液免疫、细胞免疫以及非特异性免疫方面增强机体的免疫活性功能。

4 结论

目前,国内市场人参产品种类丰富,多糖作为人参的有效成分之一,由于其特殊的结构及良好的生物学活性而备受青睐。分散片作为一种新剂型,具有服用方便、携带便捷、生物利用度高等优势,本研究将人参多糖与分散片共同研制筛选得出人参多糖分散片的最优处方,并发现其具有良好的免疫活性水平。这项研究丰富了多糖类保健食品的市场,为后续人参多糖产品的开发奠定基础,但目前对人参多糖的结构与免疫活性作用机制还有待探究,在未来的研究中,将进一步解析人参多糖的结构以及其所发挥的免疫作用机制,为人参多糖的开发与利用奠定理论基础。

参考文献:

- [1] 高健,吕邵娃.人参化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2021,27(1):127-130;137.
- [2] 胡婷婷,韩颖,赵巍巍,等.QuEChERS-HPLC-MS/MS法快速筛查与确证人参花中14种农药残留[J].化学试剂,2022,44(1):128-135.
- [3] 王一鸣,王兴录.人参多糖提取分离及药理作用研究进展[J].东北农业科学,2021,46(2):103-107;119.
- [4] FANG J, LI Y X, LUO H Y, et al. Impacts of sulfur fumigation on the chemistry and immunomodulatory activity of polysaccharides in ginseng [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, 247: 125-134.
- [5] QI F, ZHAO L, ZHOU A, et al. The advantages of using traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy in the whole course of cancer treatment instead of only terminal stage of cancer [J]. *Biosci. trends*, 2015, 9(1): 16-34.
- [6] 王艳荣,李慧,张保献,等.新型辅料在中药分散片中的应用[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(10):207-209,213.
- [7] 李珺铭,刘富饶,李波,等.基于分子量探究人参多糖免疫活性构效关系[J].中成药,2021,43(11):3088-3092.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(四部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [9] BOWLES B J, DZIEMIDOWICZ K, LOPEZ F L, et al. Co-processed excipients for dispersible tablets-part 1: Manufacturability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19: 2598-2609.
- [10] 张振梁,赵明.扑热息痛分散片的制备工艺及稳定性研究[J].当代化工,2021,50(6):1362-1365.
- [11] 刘思美,赵鹏,张婷婷,等.地黄晒多糖的合成、表征及免疫活性分析[J].中国中药杂志,2022,47(11):2938-2946.
- [12] 李玖玖,马微微,马青,等.复合益生菌对免疫低下模型小鼠的保护作用[J].中国食品学报,2023,23(8):1-7.
- [13] 郭子萌,王福正,王承志,等.牛磺酸复合添加剂对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J].中国畜牧兽医,2022,49(12):4635-4645.
- [14] 周瑜,田晓英,崔庆宇,等.两歧双歧杆菌 FL-228.1 增强小鼠先天免疫功能研究[J].食品工业科技,2023,44(22):1-9.
- [15] ULLAH S, KHALIL A A, SHAUKAT F, et al. Sources, extraction and biomedical properties of polysaccharides [J]. *Foods*, 2019, 8(8):304.
- [16] 白长胜,尹琨伊,王欢,等.饲料中添加不同乳酸菌对籽鹅肠道菌群、肠道形态结构、肠道 pH 及免疫器官指数的影响[J].饲料工业,2023,44(20):1-8.
- [17] HUANG R, SHEN M, YU Y, et al. Physicochemical characterization and immunomodulatory activity of sulfated Chinese yam polysaccharide [J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2020, 165: 635-644.
- [18] 江新辉,江敏,谢永灿,等.酶解鲍鱼肽特性及其抗氧化与调节免疫的研究[J].食品与发酵工业,2023, DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.035280.
- [19] IGWILO C, IKEGBUNAM M, IHIM S A, et al. Modulatory effects of aqueous leaf extract of *Gongronema latifolium* (Asclepiadaceae) on some natural and adaptive immune responses in rodents [J]. *Tropical J. Nat. Prod. Res.*, 2023, 7(6): 223-229.
- [20] 刘龙龙,陈致羽,仇宏图,等.蓝莓提取物对小鼠免疫作用的研究[J].食品科技,2020,45(10):213-219.
- [21] 王登辉,李欣怡,程国良,等.中国糖类上市药物研究进展[J].化学试剂,2023,45(6):26-34.
- [22] 余梦瑶,张剑,朱小牧,等.毛木耳多糖对小鼠免疫功能的影响[J].时珍国医国药,2012,23(11):2711-2713.
- [23] 程世纪,匡天瑞,董可帅,等.基于NK细胞的免疫治疗在肝癌中的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2023,39(6):1476-1481.