

本文引用: 徐小珊, 田岳凤, 熊罗节, 翟春涛, 李 玮. 经方隔药饼灸对免疫抑制与慢性疲劳综合征模型大鼠免疫器官及免疫因子的作用研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(10): 1884-1892.

经方隔药饼灸对免疫抑制与慢性疲劳综合征模型大鼠 免疫器官及免疫因子的作用研究

徐小珊¹, 田岳凤^{2*}, 熊罗节¹, 翟春涛², 李 玮²

1. 湖南中医药大学针灸推拿与康复学院, 湖南 长沙 410208; 2. 山西中医药大学第二临床学院, 山西 晋中 030619

[摘要] **目的** 观察经方隔药饼灸干预对免疫抑制与慢性疲劳综合征模型大鼠免疫器官与免疫因子的影响。**方法** 选取 80 只 SD 大鼠, 针对免疫低下两种疾病模型(免疫抑制、慢性疲劳综合征)分别进行独立造模, 再进行随机分组, 每种疾病模型均分为空白组、模型组、隔药饼灸组、假药饼灸组, 每组 10 只。空白组与模型组不进行治疗干预; 免疫抑制模型中隔药饼灸组与假药饼灸组选择神阙、关元、中脘、足三里(双)进行六味地黄汤组方隔药饼灸治疗; 慢性疲劳综合征模型中隔药饼灸组与假药饼灸组选择神阙、关元、足三里(双)、期门(双)进行逍遥散组方隔药饼灸治疗。均干预 10 d。旷场实验观察各组大鼠行为学变化; ELISA 检测血清中吞噬细胞膜糖蛋白(CD44)、L-选择素(CD62L)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-10 及 IL-2 含量; HE 染色观察脾脏、胸腺组织形态学变化。**结果** 与空白组比较, 模型组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间显著减少($P<0.01$); 血清中 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量显著升高, IL-2、IL-10 含量显著下降($P<0.01$); 脾脏、胸腺组织结构受损; 脾脏指数显著升高, 胸腺指数显著降低($P<0.01$)。与模型组比较, 隔药饼灸组与假药饼灸组大鼠的运动时间以及中央格停留时间增加($P<0.05$, $P<0.01$); 血清中 CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量下降, IL-10 含量升高($P<0.05$, $P<0.01$); 脾脏、胸腺组织损伤减轻; 脾脏指数降低, 胸腺指数升高($P<0.05$, $P<0.01$)。与隔药饼灸组比较, 假药饼灸组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间减少($P<0.05$, $P<0.01$); 血清中 CD44、TNF- α 含量升高, IL-10 含量下降($P<0.05$); 脾脏、胸腺组织病理恢复较差; 脾脏指数升高($P<0.05$), 胸腺指数差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 隔药饼灸可显著改善免疫低下(免疫抑制与慢性疲劳综合征)模型大鼠的免疫功能, 其效果优于假药饼灸, 可能与不同经方药饼的药物作用相关。

[关键词] 慢性疲劳综合征; 免疫抑制; 六味地黄汤; 逍遥散; 隔药饼灸; 假药饼灸

[中图分类号] R245.8

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.10.011

Effects of classic formula-based moxibustion on herbal cake on immune organs and immune factors in rat models of immunosuppression and chronic fatigue syndrome

XU Xiaoshan¹, TIAN Yuefeng^{2*}, XIONG Luojie¹, ZHAI Chuntao², LI Wei²

1. School of Acupuncture-moxibustion, Tuina and Rehabilitation, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The Second Clinical College, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong, Shanxi 030619, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects of classic formula-based moxibustion on herbal cake on immune organs and immune factors in rat models of immunosuppression and chronic fatigue syndrome. **Methods** Eighty SD rats were selected. Independent modeling was performed for two immunocompromised disease models (i.e., immunosuppression and chronic fatigue syndrome), followed by random grouping. Each disease model was divided into blank group, model group, moxibustion on herbal cake group and sham moxibustion on herbal cake group, with ten rats in each group. The blank and model groups received no

[收稿日期] 2025-04-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174504, 81674062)。

[通信作者] * 田岳凤, 女, 博士, 二级教授, 博士研究生导师, E-mail: tyfsx@163.com。

therapeutic intervention. For the immunosuppression model, both the moxibustion on herbal cake group and the sham moxibustion on herbal cake group were treated with Liuwei Dihuang Decoction-based and excipient-based moxibustion on herbal cake, respectively, at the acupoints of Shenque (CV8), Guanyuan (CV4), Zhongwan (CV12), and Zusanli (ST36, bilateral). For the chronic fatigue syndrome model, the moxibustion on herbal cake group and the sham moxibustion on herbal cake group were treated with Xiaoyao Powder-based and excipient-based moxibustion on herbal cake, respectively, at the acupoints of Shenque (CV8), Guanyuan (CV4), Zusanli (ST36, bilateral), and Qimen (LR14, bilateral). All interventions lasted for ten days. The behavioral changes of rats in each group were observed using the open field test. The serum levels of cluster of differentiation 44 (CD44), cluster of differentiation 62 L-selectin (CD62L), interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-10, and IL-2 were measured by ELISA. The morphological changes in the spleen and thymus tissue were observed by HE staining. **Results** Compared with the blank group, the model group showed significant decreases in movement time, movement distance, and central grid residence time ($P<0.01$). The serum levels of CD44, CD62L, IFN- γ , and TNF- α significantly increased, while those of IL-2 and IL-10 significantly decreased ($P<0.01$). The histological structure of the spleen and thymus was damaged. The spleen index significantly increased, and the thymus index significantly decreased ($P<0.01$). Compared with the model group, the moxibustion on herbal cake group and the sham moxibustion on herbal cake group showed increased movement time, and central grid residence time ($P<0.05$, $P<0.01$). The serum levels of CD62L, IFN- γ , and TNF- α decreased, while that of IL-10 increased ($P<0.05$, $P<0.01$). The damage of histological structure of the spleen and thymus was alleviated. The spleen index decreased, and the thymus index increased ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the moxibustion on herbal cake group, the sham moxibustion on herbal cake group showed decreased movement time, movement distance, and central grid residence time ($P<0.05$, $P<0.01$). The serum levels of CD44 and TNF- α were higher, and IL-10 level was lower ($P<0.05$). Pathological recovery in the spleen and thymus was poorer. The spleen index was higher ($P<0.05$), while no statistically significant difference was found in the thymus index ($P>0.05$). **Conclusion** Classic formula-based moxibustion on herbal cake can significantly improve immune function in rat models of immunocompromise (immunosuppression and chronic fatigue syndrome). Its efficacy is superior to that of sham moxibustion on herbal cake, which may be related to the pharmacological actions of different classical formula-based herbal cakes.

[**Keywords**] chronic fatigue syndrome; immunosuppression; Liuwei Dihuang Decoction; Xiaoyao Powder; moxibustion on herbal cake; sham moxibustion on herbal cake

艾灸作为针灸治疗中一种常用的临床治疗手段,通过燃烧艾绒对体表皮肤进行熏灼,经现代医学证实其对机体免疫力有显著提升效果,能调节机体神经免疫功能,影响人体内分泌、消化、生殖等系统的功能^[1-2]。其中,隔物灸在艾炷与皮肤之间放置药物阻隔,使其同时具有所隔药物以及艾灸的双重作用,相较于直接灸火力更加温和,更易被患者接受,对于慢性疾病的适应效果良好^[3]。已有研究表明,艾绒及其燃烧产生的温热刺激在隔物灸中起着重要作用,并能通过红外辐射作用将药物作用传入体内^[4]。针对不同疾病选择相对应的药物复方制作间隔药饼,能够进一步拓宽临床应用范围,但其中所隔药物的效应仍需进一步验证。

课题组前期通过系列实验探讨了隔药饼灸的作用机制,比较了药、穴、灸各项单独作用与联合用药的效果;首先,为区分药饼透皮吸收效应,设立单纯艾灸组与隔药饼灸组,证实隔药饼灸对免疫系统的正向调节作用,且优于单纯艾灸^[5];其次,为分析同种药物经口服与经皮吸收两种给药途径在干预效果

上的差异,设立中药灌胃组与隔药饼灸组进行比较,结果显示隔药饼灸能有效调控机体的免疫炎症反应,且优于中药灌胃组^[6-7]。上述研究结果提示,隔药饼灸因其药、穴、灸三重协同效应,显著优于单纯艾灸与中药灌胃。因此,本研究为进一步分离出隔药饼灸中方药透皮吸收这一作用,在完全相同的艾灸热效应与穴位刺激条件下,设立隔药饼灸组与假药饼灸组,并选取环磷酸腺苷诱导的免疫抑制模型与复合应激诱导的慢性疲劳综合征模型,针对这两种免疫低下模型选择对应的经方,分别展开验证,旨在探讨不同经方隔药饼灸在不同病理状态下的免疫调节作用及可能机制,深入解析方药、穴位、艾灸三者协同效应的科学内涵,为其在慢性疾病中的应用提供理论支持与实践依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

80 只 SPF 级 SD 大鼠,雌雄各半,体质量为(200±20) g。实验动物采购于斯贝福(北京)生物技术有限

公司,动物许可证号:SYXK(晋)2020-0006。均饲养于山西中医药大学实验动物中心 SPF 级动物实验室,温度 20~25 ℃,湿度 30%~50%,12 h/12 h 光暗循环,自由摄食饮水。本研究获得山西中医药大学动物伦理委员会批准(伦理编号:2021DW036)。

针对免疫抑制与慢性疲劳综合征两种疾病模型,分别进行独立造模。分别选取 40 只大鼠依据随机数字表法进行分组,每种疾病模型均分为空白组(不进行造模处理)、模型组、隔药饼灸组、假药饼灸组,每组 10 只。

1.2 主要仪器与试剂

1.2.1 主要仪器 电子天平(型号:SF-400,永康市永康衡器有限公司);脱水机、包埋机、组织摊片机(型号:JT-12J、JB-L5、JK-6,武汉俊杰电子有限公司);酶标仪(型号:SM600,上海永创医疗器械有限公司);恒温培养箱(型号:GNP-9080,上海精宏实验设备有限公司);洗板机(型号:AC8,上海雷勃生物技术有限公司);生物显微镜(型号:CX41,中国奥林巴斯有限公司);冷冻离心机(型号:TGL-16,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);旋涡振荡器(型号:K30,上海青浦沪西仪器厂);电动匀浆机(型号:PRO200,上海弗鲁克科技发展有限公司)。

1.2.2 主要试剂 注射用环磷酰胺(批号:22011925,江苏恒瑞医药股份有限公司);艾绒(批号:180826,北京同仁堂中药饮片有限责任公司);乌拉坦(批号:18221559910,阜阳曼林生物技术有限公司);大鼠吞噬细胞膜糖蛋白(cluster of differentiation 44, CD44)、大鼠 L-选择素(cluster of differentiation 62 L-selectin, CD62L)、大鼠血清干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、大鼠肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、大鼠白细胞介素(interleukin, IL)-10、大鼠 IL-2 ELISA 试剂盒(批号:220907R、2209098R、2209198R、220980R、220995R、220992R,上海酶联生物有限公司);无水乙醇[批号:10009218,国药(上海)国际医药卫生有限公司];HE 染液(批号:BH0001,武汉博尔夫生物科技有限公司)。

1.3 艾绒与药饼制备

药饼制备:六味地黄汤组方药粉(熟地黄、山药、山茱萸、泽泻、牡丹皮、茯苓按 8:4:4:3:3:3 比例配制),逍遥散组方药粉(柴胡、白芍、当归、茯苓、白术、炙甘草、薄荷、烧生姜按 6:6:6:6:3:2:2 比例配制),上述组方所需药物均购于山西中医药大学附属医院。打碎成粉后过 120 目筛,按照 1 g:1 g:1.2 mL 的

比例将药粉、赋形剂(小麦粉)、水混匀后调和成泥,使用规格相同的模具(底径约 0.8 cm、高约 0.2 cm)制备质量为 (0.12 ± 0.03) g 的药饼,表面刺 5 个小孔备用。假药饼仅使用赋形剂(小麦粉),采用与隔药饼灸相同方法制备同样规格药饼。

将艾绒采用统一规格模具(底径约 0.5 cm、高约 0.7 cm 的圆锥形)制备成质量为 (0.052 ± 0.015) g 的艾炷,备用。

1.4 模型制备

1.4.1 免疫抑制模型制备 参照文献[8-9]进行免疫抑制模型制备。模型组、隔药饼灸组和假药饼灸组每天腹腔注射生理盐水配制的环磷酰胺溶液 $[30\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$,连续 3 d。观察大鼠一般状态,以出现进食量和进水量缩减、毛色黯淡无光、精神萎靡等作为造模成功的标准^[10]。空白组同期腹腔注射等量生理盐水。

1.4.2 慢性疲劳综合征模型制备 参照文献[11-12]进行慢性疲劳综合征模型制备。空白组不作任何处理,仅正常饲养。模型组、隔药饼灸组和假药饼灸组采用力竭游泳与慢性束缚两种干预手段进行持续 21 d 的复合应激造模,通过力竭游泳方法引起大鼠身体疲劳,慢性束缚导致大鼠心理疲劳。以大鼠出现神情倦怠、毛发稀疏、体质量减轻、逃避反应能力下降,以及旷场实验运动时间、运动距离、中央格停留时间下降作为造模成功的标准^[13]。

1.5 干预方法

造模结束后次日进行干预。隔药饼灸组:选用制备好的艾炷及药饼,免疫抑制模型选取大鼠神阙、关元、中脘、足三里(双)穴位进行施灸,慢性疲劳综合征模型选取大鼠神阙、关元、足三里(双)、期门(双)进行施灸,每穴灸 5 壮,燃尽更换,每天灸 1 次,连灸 10 d。假药饼灸组操作同隔药饼灸组,仅将药饼置换为赋形剂制作的假药饼。空白组、模型组不进行施灸干预。

其中,穴位定位参照《实验针灸学》中动物穴位定位图谱^[14]及拟人比照法^[15]。神阙位于脐正中央,剑突与耻骨联合上缘的连线下三等分点;关元穴位于脐下约 25 mm,第 4 对乳头连线与前正中线交点下 2 分处;中脘位于脐上约 20 mm,脐与剑突连线中点处;足三里位于膝关节后外侧,腓骨小头下约 5 mm 处,左右各一穴;期门位于胸部侧第 6 肋间,肋骨与肋软骨交界处,左右各一穴。

1.6 取材

干预结束后次日进行取材,首先将 20%乌拉坦溶液按 200 mg/kg 剂量对大鼠进行腹腔注射麻醉,腹主动脉取血 2 mL 于含促凝剂的真空管内,静置 10 min 后离心 15 min,取其上清液,一部分放置于 4 ℃待测,另一部分保存于-20 ℃待测。迅速摘取脾脏与胸腺组织,生理盐水清洗至无血迹,滤纸吸干水分后称重,保存于 4%多聚甲醛溶液内固定,用于 HE 检测。

1.7 观察指标与检测方法

1.7.1 观察大鼠一般情况 观察大鼠实验过程中的一般情况,分别对大鼠进食饮水情况、体质量、大便状态、皮毛光泽以及精神状态等进行记录。

1.7.2 旷场实验观察大鼠行为学变化 于干预后对大鼠进行旷场实验^[9]。记录大鼠在开放空间中 6 min 内的运动距离、运动时间以及中央格停留时间,以评估其自主活动和探索行为,仅保留后 5 min 内的实验数据纳入统计,前 1 min 不计。

1.7.3 ELISA 检测大鼠血清中 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-2 含量 将-20 ℃内保存血清样品取出,按 ELISA 试剂盒说明进行依次操作。对酶标仪在 450 nm 波长时各孔内的吸光度值(optical density, OD)进行记录,并以此绘制标准曲线,计算血清中 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-2 含量。

1.7.4 HE 染色观察大鼠脾脏、胸腺组织形态学变化 采用 HE 染色方法观察大鼠脾脏、胸腺组织形态学变化。从 4%多聚甲醛溶液中取出已固定的组织,依次进行梯度脱水,二甲苯透明、浸蜡、包埋,切片(3~5 μ m),随后采用 HE 染色,显微镜下观察脾脏、胸腺组织形态学变化,拍照后进行图像分析。

1.7.5 测定大鼠脾脏、胸腺指数 干预结束后次日取脾脏、胸腺组织称,并计算脾脏、胸腺指数。脾脏指数($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)=脾脏质量(mg)/体质量(g);胸腺指数($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)=胸腺质量(mg)/体质量(g)。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计软件进行分析。计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示;若满足正态分布和方差齐性则采用独立样本 t 检验或单因素方差(One way-ANOVA)分析,采用 LSD 法进行事后两两比较;若不满足方差齐性采用 Dunnett 检验,不满足正态分布则采用非参数检验的 Kruskal-Wallis H 检验或 Mann-Whitney U 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况比较

2.1.1 免疫抑制模型 造模后,除空白组外,其余 3 组大鼠均有不同程度的免疫低下表现,出现精神萎靡低落、进食进水量减少、体质量下降,且大便稀薄、或见白冻,毛发稀疏、光泽暗淡,提示模型建立成功。治疗后,隔药饼灸组与假药饼灸组大鼠一般情况均有所好转,进食进水量逐步回升,毛发脱落状况明显改善,大便成形。

2.1.2 慢性疲劳综合征模型 造模后,除空白组外,其余 3 组大鼠普遍表现为精神萎靡、活动减少、进水量减少、毛发干枯、体质量下降,提示模型建立成功。治疗后,隔药饼灸组与假药饼灸组大鼠活动能力有所恢复,进食进水逐步回升,毛发恢复光泽,整体状况得到显著改善。

2.2 各组大鼠行为学检测结果比较

2.2.1 免疫抑制模型 与空白组比较,模型组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间显著减少($P<0.01$);与模型组比较,隔药饼灸组与假药饼灸组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间增加($P<0.05$, $P<0.01$);与隔药饼灸组比较,假药饼灸组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间减少($P<0.05$, $P<0.01$)。详见表 1。

表 1 免疫抑制模型中各组大鼠运动时间、运动距离、中央格停留时间比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 1 Comparison of movement time, movement distance, and central grid residence time among different groups of rats in the immunosuppression model ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	运动时间/s	运动距离/ $\times 10^4$ mm	中央格停留时间/s
空白组	168.85 $\pm$ 8.17	2.14 $\pm$ 1.01	17.92 $\pm$ 3.01
模型组	141.19 $\pm$ 8.06**	1.72 $\pm$ 0.84**	9.49 $\pm$ 1.60**
隔药饼灸组	156.42 $\pm$ 3.53***	1.99 $\pm$ 1.07***	16.49 $\pm$ 2.85***
假药饼灸组	148.86 $\pm$ 5.55***▲	1.82 $\pm$ 0.72***▲▲	13.97 $\pm$ 2.25***▲

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,*** $P<0.01$;与隔药饼灸组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

2.2.2 慢性疲劳综合征模型 与空白组比较,模型组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间显著减少($P<0.01$);与模型组比较,隔药饼灸组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间增加($P<0.05$, $P<0.01$),假药饼灸组大鼠运动时间、中央格停留时间增加($P<0.05$, $P<0.01$);与隔药饼灸组比

较,假药饼灸组大鼠的运动时间、运动距离以及中央格停留时间减少($P<0.05$, $P<0.01$)。详见表 2。

表 2 慢性疲劳综合征模型中各组大鼠运动时间、运动距离、中央格停留时间比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 2 Comparison of movement time, movement distance, and central grid residence time among different groups of rats in the chronic fatigue syndrome model ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	运动时间/s	运动距离/ $\times 10^4$ mm	中央格停留时间/s
空白组	169.35 $\pm$ 8.02	2.11 $\pm$ 0.98	17.81 $\pm$ 3.16
模型组	141.69 $\pm$ 7.69**	1.72 $\pm$ 0.85**	10.08 $\pm$ 1.53**
隔药饼灸组	160.13 $\pm$ 4.13***	1.97 $\pm$ 1.07***	15.53 $\pm$ 2.99 [#]
假药饼灸组	150.56 $\pm$ 6.32*** ^{▲▲}	1.79 $\pm$ 0.83*** ^{▲▲}	12.60 $\pm$ 2.37*** [▲]

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与隔药饼灸组比较,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$ 。

2.3 各组大鼠血清中 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-2 含量比较

2.3.1 免疫抑制模型 与空白组比较,模型组大鼠 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量显著升高,IL-2、IL-10 含量显著下降($P<0.01$)。与模型组比较,隔药饼灸组大鼠 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量降低,大鼠 IL-10、IL-2 含量上升($P<0.05$, $P<0.01$);假药饼灸组大鼠 CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量显著降低,IL-10 含量显著升高($P<0.01$)。与隔药饼灸组比较,假药饼灸组大鼠 CD44、TNF- α 含量升高,IL-10

含量降低($P<0.05$)。详见表 3。

2.3.2 慢性疲劳综合征模型 与空白组比较,模型组大鼠 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量显著升高,IL-2、IL-10 含量显著下降($P<0.01$)。与模型组比较,隔药饼灸组与假药饼灸组大鼠 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量降低,IL-10、IL-2 含量上升($P<0.05$, $P<0.01$)。与隔药饼灸组比较,假药饼灸组大鼠 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 含量升高,IL-10 含量降低($P<0.05$, $P<0.01$)。详见表 4。

2.4 各组大鼠脾脏、胸腺组织形态学变化

2.4.1 免疫抑制模型 脾脏组织:空白组脾脏结构完整,脾小结结构明显,白、红髓分明,淋巴细胞密集;模型组脾脏结构紊乱,脾小结减少,白髓萎缩,淋巴细胞数量下降;隔药饼灸组脾脏结构恢复较好,白髓面积较模型组增加,淋巴细胞密度上升;假药饼灸组白髓结构仍部分紊乱,脾小结恢复不及隔药饼灸组明显。胸腺组织:空白组胸腺结构完整,皮质、髓质分界清晰,细胞排列紧密,淋巴细胞呈有序排列;模型组胸腺组织明显萎缩,结构紊乱,皮质、髓质分界模糊,细胞排列疏松,淋巴细胞数量减少;与模型组相比,隔药饼灸组胸腺结构呈修复性改善,皮质、髓质分界相对清楚,皮质区增厚,细胞排列紧密;假药饼灸组皮质、髓质分界不及隔药饼灸组清晰,皮质区增厚不明显。详见图 1。

表 3 免疫抑制模型中各组大鼠血清中 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-2 含量比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 3 Comparison of serum levels of CD44, CD62L, IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-2 among different groups of rats in the immunosuppression model ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	CD44/(pg/mL)	CD62L/(ng/mL)	IFN- γ /(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	IL-10/(pg/mL)	IL-2/(pg/mL)
空白组	340.15 $\pm$ 74.01	1 188.59 $\pm$ 215.10	697.45 $\pm$ 158.29	140.69 $\pm$ 23.60	65.36 $\pm$ 6.87	975.87 $\pm$ 153.07
模型组	560.81 $\pm$ 134.91**	1 796.61 $\pm$ 269.69**	1 420.90 $\pm$ 250.13**	251.21 $\pm$ 21.15**	41.13 $\pm$ 4.33**	714.57 $\pm$ 121.29**
隔药饼灸组	402.59 $\pm$ 62.79 ^{##}	1 303.79 $\pm$ 205.90 ^{##}	986.36 $\pm$ 191.85***	164.57 $\pm$ 20.28***	57.95 $\pm$ 6.17***	851.16 $\pm$ 118.10 [#]
假药饼灸组	487.67 $\pm$ 63.58*** [▲]	1 450.40 $\pm$ 253.16***	990.93 $\pm$ 234.61***	192.86 $\pm$ 29.61*** [▲]	52.56 $\pm$ 5.67*** [▲]	833.57 $\pm$ 177.81*

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与隔药饼灸组比较,[▲] $P<0.05$ 。

表 4 慢性疲劳综合征模型中各组大鼠血清中 CD44、CD62L、IFN- γ 、TNF- α 、IL-10、IL-2 含量比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Table 4 Comparison of serum levels of CD44, CD62L, IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-2 among different groups of rats in the chronic fatigue syndrome model ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	CD44/(pg/mL)	CD62L/(ng/mL)	IFN- γ /(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)	IL-10/(pg/mL)	IL-2/(pg/mL)
空白组	339.38 $\pm$ 77.69	1 137.97 $\pm$ 187.68	719.52 $\pm$ 161.24	135.76 $\pm$ 18.61	66.63 $\pm$ 7.58	999.01 $\pm$ 135.26
模型组	579.53 $\pm$ 110.85**	1 681.96 $\pm$ 224.37**	1 355.24 $\pm$ 228.33**	247.71 $\pm$ 18.84**	42.44 $\pm$ 4.30**	703.60 $\pm$ 117.42**
隔药饼灸组	420.14 $\pm$ 58.21***	1 398.32 $\pm$ 157.50***	912.39 $\pm$ 182.79***	163.45 $\pm$ 23.91***	58.32 $\pm$ 5.64***	875.94 $\pm$ 130.28***
假药饼灸组	496.57 $\pm$ 56.39*** [▲]	1 578.80 $\pm$ 157.27*** [▲]	1 088.78 $\pm$ 156.23*** [▲]	195.06 $\pm$ 28.95*** ^{▲▲}	51.46 $\pm$ 5.85*** ^{▲▲}	827.07 $\pm$ 147.24***

注:与空白组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与隔药饼灸组比较,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$ 。

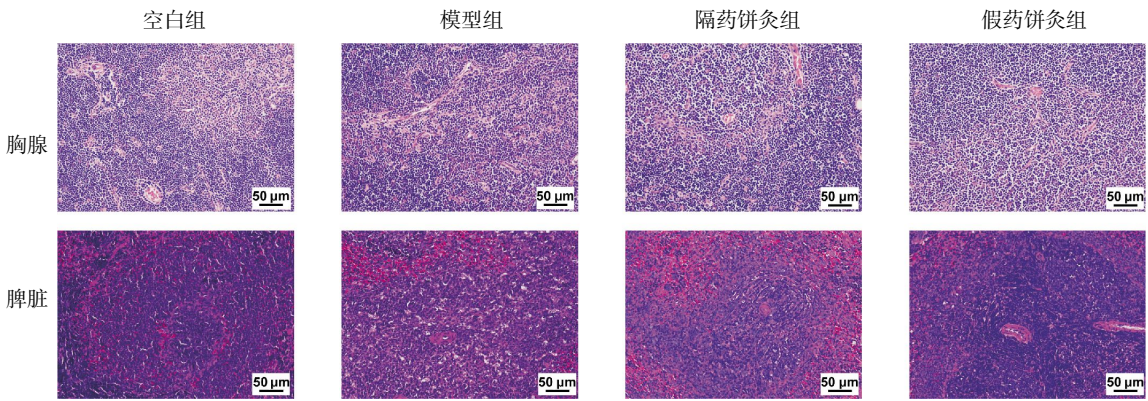


图 1 免疫抑制模型中各组大鼠脾脏、胸腺组织形态学观察结果(HE,×200)

Fig.1 Histomorphology of spleen and thymus in rats from each group of the immunosuppression model (HE, ×200)

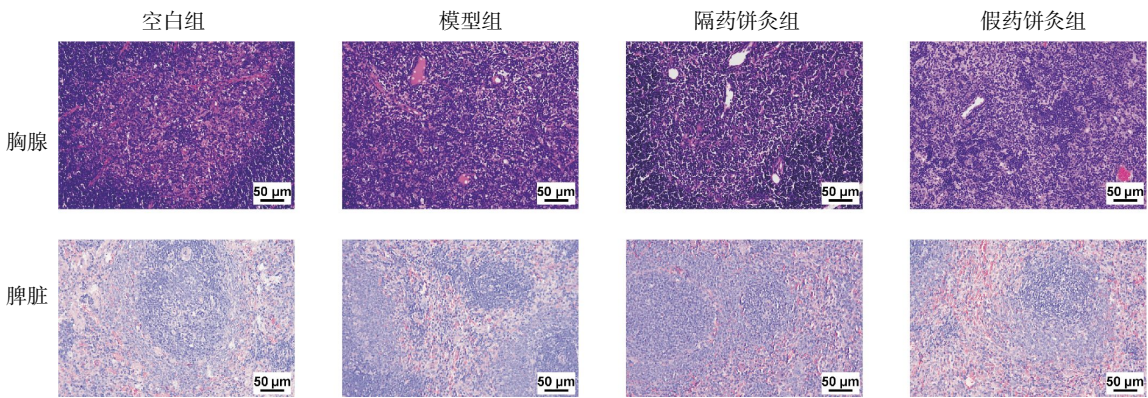


图 2 慢性疲劳综合征模型中各组大鼠脾脏、胸腺组织形态学观察结果(HE,×200)

Fig.2 Histomorphology of spleen and thymus in rats from each group of the chronic fatigue syndrome model (HE, ×200)

2.4.2 慢性疲劳综合征模型 脾脏组织:空白组脾脏红、白髓分界清晰,脾小结结构完整,淋巴细胞数量丰富,未见炎症细胞浸润;模型组脾脏组织结构异常,红、白髓之间移行区消失,红髓部分出现淋巴细胞的增生与浸润;隔药饼灸组脾脏结构恢复良好,红、白髓分界清晰,淋巴细胞密度回升;假药饼灸组虽有部分恢复,但红、白髓界限仍欠清,脾小结结构改善不及隔药饼灸组。胸腺组织:空白组胸腺结构正常,皮质、髓质分界明确,细胞排列整齐;模型组病理改变明显,胸腺结构松散,淋巴细胞密度降低,部分细胞核破碎;隔药饼灸组胸腺小体数量回升,淋巴细胞排列有序;假药饼灸组略有改善,但较隔药饼灸组恢复程度有限。详见图 2。

2.5 各组大鼠脾脏、胸腺指数变化

2.5.1 免疫抑制模型 与空白组比较,模型组大鼠脾脏指数显著升高、胸腺指数显著降低($P<0.01$);与模型组比较,隔药饼灸组、假药饼灸组大鼠脾脏指数降低、胸腺指数升高($P<0.05$, $P<0.01$);与隔药饼灸

组比较,假药饼灸组大鼠脾脏指数升高($P<0.05$)。详见表 5。

表 5 免疫抑制模型中各组大鼠脾脏、胸腺指数比较
($\bar{x}\pm s$, $n=10$, mg/g)

Table 5 Comparison of spleen and thymus indices among different groups of rats in the immunosuppression model

($\bar{x}\pm s$, $n=10$, mg/g)		
组别	脾脏指数	胸腺指数
空白组	2.28±0.27	1.94±0.35
模型组	3.39±0.34**	1.42±0.21**
隔药饼灸组	2.41±0.24 ^{##}	1.78±0.19 ^{##}
假药饼灸组	2.71±0.25** ^{##} ▲	1.66±0.20* [#]

注:与空白组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与隔药饼灸组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.5.2 慢性疲劳综合征模型 与空白组比较,模型组大鼠脾脏指数显著增加、胸腺指数显著降低($P<0.01$);与模型组比较,隔药饼灸组大鼠脾脏指数降低、胸腺指数升高($P<0.05$, $P<0.01$),假药饼灸组脾脏指数显著降低($P<0.01$);与隔药饼灸组比较,假药饼灸组脾脏指数升高($P<0.05$)。详见表6。

表 6 慢性疲劳综合征模型中各组大鼠脾脏、胸腺指数比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$, mg/g)

Table 6 Comparison of spleen and thymus indices among different groups of rats in the chronic fatigue syndrome model ($\bar{x}\pm s$, $n=10$, mg/g)

组别	脾脏指数	胸腺指数
空白组	2.31±0.25	1.89±0.29
模型组	3.29±0.29**	1.53±0.26**
隔药饼灸组	2.54±0.19***	1.77±0.18 [#]
假药饼灸组	2.83±0.19***▲	1.69±0.17

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,*** $P<0.01$;与隔药饼灸组比较,▲ $P<0.05$ 。

3 讨论

艾灸作为一种传统的中医疗法,已被广泛应用于临床并取得一定的疗效。有研究表明,艾灸可通过热辐射、光辐射、艾烟等,激活局部穴位,调控神经-内分泌-免疫网络,修复受损免疫器官,改善多种慢性疾病^[17]。隔物灸作为艾灸的衍生形式,通过在艾炷与皮肤之间放置药物,将方药、穴位、艾灸有效结合,三位协同起效,既能发挥艾灸的温热作用,又能借助药物的透皮吸收作用,更好地突出穴位作用,增强治疗效果。然而,尽管已有研究表明隔药饼灸中艾绒及其热效应对免疫系统有较强的调节作用^[18],但针对隔药饼灸中药物的具体作用机制及隔药饼灸与假药饼灸的差异,尚缺乏系统的实验验证。

课题组既往研究表明,隔药饼灸的药物透皮吸收作用对免疫功能恢复具有重要影响^[5,19]。相较于单纯艾灸组,隔药饼灸除去艾灸热效应外,还能发挥所隔药饼的药效作用;相较于中药灌胃组,隔药饼灸结合了穴位刺激与药物透皮吸收,避免了药物在消化道中的代谢损耗,提高了药物的生物利用度^[20]。药物通过皮肤进入血液循环,直接作用于免疫系统,促进了免疫细胞的恢复与功能重建。本次实验设置假药饼灸组,相较于隔药饼灸,假药饼灸组仅依赖艾炷的热刺激,未能发挥药物的协同作用,因此在免疫因子的调节上未能取得显著改善。同时,针对不同的免疫低下模型,本研究特异性选择不同的中药经方作为药饼材料,两种经方隔药饼灸能够分别有效改善不同的疾病模型,严格遵循中医辨证论治原则,充分体现药物透皮吸收的效果与作用。

免疫抑制模型采用环磷酰胺造模,环磷酰胺药性峻猛,可致大鼠大伤气血精微,出现精神萎靡不振、进食减少、免疫功能低下等症,符合中医肾精亏虚、肝肾阴虚证候^[21]。故干预免疫抑制模型时,选择

六味地黄汤经方制作药饼,取自钱乙《小儿药证直诀·卷下诸方》,由熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓 6 味药物组成,具有补中有泻、寓泻于补之效。课题组前期临床常使用此经方制备隔药饼灸所隔药饼,发现在治疗亚健康人群及老年人免疫力方面效果显著^[22],且能改善脾脏等免疫器官的功能,修正 T 淋巴细胞亚群中 CD4⁺、CD8⁺细胞的异常水平,能双向调节机体免疫功能,恢复机体正常免疫稳态,补益效果显著^[23]。因此,在本次实验中沿用六味地黄汤经方作为隔药饼灸的药饼,探究其对免疫抑制模型大鼠免疫功能调控机制。而慢性疲劳综合征模型采用复合应激造模,长期力竭会导致气血耗伤,劳倦伤脾,慢性束缚则会使大鼠情志不舒、肝气郁结,正是中医肝郁脾虚证的表现^[24]。故在干预慢性疲劳综合征模型时选用逍遥散经方作为制备药饼材料,该方首见于《太平惠民和剂局方·治妇人诸疾》,具有养血柔肝、疏肝健脾之效,且临床中逍遥散经方常被应用于以肝郁脾虚为主要证型的慢性疲劳综合征患者,不仅可以缓解疲劳状态,还能调节患者的焦虑抑郁情绪,改善睡眠质量^[25]。且课题组前期研究证实,逍遥散经方作为隔药饼灸药饼在干预慢性疲劳综合征模型大鼠时疗效显著,能够增强代谢、抗氧化应激、维持肠道菌群稳态^[26]。

本研究不仅在方药的选择上遵循方证相应原则,穴位配伍同样基于严格的穴证相应理论,同时也结合了课题组前期临床及基础研究。针对免疫抑制模型的肾精亏虚证,选取有培元固本之效的神阙^[27]、关元,可以健运后天的中脘^[28],具有健脾益气的强壮要穴足三里^[29],旨在固先天之本、补后天之气,与六味地黄汤经方中滋补肾精的药物作用相辅相成。而在干预慢性疲劳综合征模型肝郁脾虚证时,则选取神阙^[30]、关元^[31]以扶阳固脱、健运脾阳,足三里^[32]健脾和血益气,期门疏肝解郁^[33],通过期门疏泄郁滞之肝气与足三里健运失职之脾气,与逍遥散疏肝健脾的药物协同增效。诸穴合用,配合经方药饼,达到“药物、穴位、证候”三位一体的精准对应,是隔药饼灸发挥协同调节免疫作用的重要理论基础。

为阐明隔药饼灸在免疫抑制模型与慢性疲劳综合征模型中的免疫调节机制,本研究选取了 IL-2、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 、CD44、CD62L 等有代表性的免疫因子作为关键指标,从而系统评估隔药饼灸在两种模型中的免疫调节效果。免疫系统作为一个庞大网络,细胞因子不仅能参与调节免疫平衡,也是免疫应答中的重要介质^[34]。辅助性 T 细胞亚群分为多

种,其中辅助性T细胞1型/辅助性T细胞2型(T helper type 1 cells/ T helper type 2 cells, Th1/Th2)细胞亚群平衡对机体免疫有着重要影响,包括Th1细胞亚群代表性的IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子以及Th2细胞分泌的IL-10抗炎因子,激活后的细胞因子能调节机体的免疫抑制状态,缓解炎症反应^[35]。IL-2作为T细胞分化出的一种关键信号转导糖蛋白,能刺激T细胞的存活、增殖以及分化,已经被初步应用于癌症以及自身免疫性疾病的治疗中^[36-37]。IFN- γ 能促进免疫细胞活化、成熟与增殖,调节T细胞的功能,并诱导肿瘤细胞凋亡,是免疫相关治疗的重要位点,能有效增强机体免疫力^[38]。IL-2在IFN- γ 的协同作用下能够促进Th1细胞的分化,IL-2、IFN- γ 、TNF- α 等作为T细胞表面特征因子,在自身免疫性疾病中可以作为潜在生物标志物^[39]。IL-10除了作为抗炎因子来抑制促炎反应,维持组织稳态外,与IL-2、TNF- α 一样可作为癌症免疫疗法的靶点,具有较好的临床疗效^[40]。低剂量的IL-2能促进IL-10分泌,IL-2与IL-10共同作用能增强免疫抑制的能力,对自身免疫性疾病、癌症等均有较好效果^[41]。CD44与CD62L是非激酶细胞表面跨膜糖蛋白,作为白细胞表面黏附分子,能介导细胞间的黏附、分化、迁移等相互作用^[42]。在治疗癌症等免疫低下的疾病时,IL-2可以通过上调CD44与CD62L来发挥免疫抑制的作用^[43]。

本实验结果表明,隔药饼灸通过方药的透皮吸收与艾灸的协同作用,能够显著改善免疫功能,尤其在免疫抑制和慢性疲劳综合征模型中,表现出了明显的免疫调节效果。与假药饼灸组相比,隔药饼灸组中IL-10含量升高,而CD44、IFN- γ 和TNF- α 含量下降,这表明隔药饼灸能够通过调节免疫因子,促进机体免疫功能的恢复。同时,组织形态学结果显示,隔药饼灸组大鼠的脾脏和胸腺组织形态学变化较轻微,细胞结构较为完整,免疫器官的功能恢复较好,而假药饼灸组则出现了较为明显的免疫损伤,进一步验证了药物透皮吸收在免疫调节中的重要作用。

本研究选择免疫抑制模型与慢性疲劳综合征模型进行对比分析,两者虽然在病理机制上有所不同,但均会引起免疫系统失调,表现出免疫功能低下和全身性疲劳的特征。在免疫抑制模型中,环磷酰胺的使用导致了免疫系统抑制,免疫细胞数量减少,免疫功能受到严重损害。而在慢性疲劳综合征模型中,复合应激的作用同样引起了免疫系统紊乱,表现为免疫细胞功能下降及长期疲劳的症状。这两个模型

在病理生理上存在相似之处,尤其是免疫系统的受损,均能够通过免疫调节手段进行有效干预。本实验结果表明,隔药饼灸在这两种模型中均能够显著改善免疫功能,提升大鼠的一般状态,恢复大鼠体质量、减轻疲劳症状,进一步证明了其在不同免疫功能障碍性疾病中的潜力。

综上所述,本研究揭示了隔药饼灸在免疫抑制和慢性疲劳综合征中有一定的治疗优势,并对不同经方作为药饼在干预过程中的作用进行分析,阐明隔药饼灸将药物透皮吸收、热效应与穴位相结合的机制,凸显其协同增效的作用,且能调节免疫器官与免疫因子,改善免疫功能。同时通过隔药饼灸与假药饼灸的比较,进一步验证了药物成分在隔药饼灸中的重要作用。后续研究可进一步探讨不同药物的搭配效果,优化隔药饼灸的治疗方案,并扩大其在其他慢性免疫性疾病中的应用前景。这为传统艾灸疗法的现代化和标准化提供了理论依据,也为临床上慢性免疫功能障碍性疾病的治疗提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] 耿乐乐, 黄 辉, 宣逸尘, 等. 混元灸治疗脾肾阳虚证腹泻型肠易激综合征: 随机对照试验[J]. 中国针灸, 2023, 43(9): 1028-1032.
- [2] 孙 冉, 张 杰, 刘佳琳, 等. 艾灸神阙穴对卒中后便秘患者临床症状及肠道菌群的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1414-1416.
- [3] 李旭豪, 李金玲, 杨继国, 等. 隔物灸法衬隔物发展历程探析[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4437-4440.
- [4] 魏建子, 沈雪勇, 丁光宏, 等. 隔物灸温热刺激的作用途径与机理分析[J]. 中国针灸, 2007, 27(5): 391-393.
- [5] 熊罗节, 田岳凤, 徐小珊, 等. 艾灸干预免疫抑制兔细胞毒性T淋巴细胞抗原-4的作用效应分析[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5): 1064-1068.
- [6] 翟春涛, 侯亚薇, 史林娟, 等. 基于PI3K/Beclin1信号通路探讨隔药饼灸改善慢性疲劳综合征大鼠认知功能的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(13): 149-158.
- [7] 翟春涛, 侯亚薇, 史林娟, 等. 隔药饼灸干预TLR4/MyD88/NF- κ B通路改善慢性疲劳综合征大鼠神经免疫炎症的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(4): 140-149.
- [8] 马盼盼, 叶 军, 杨艳芳, 等. 大鼠免疫抑制长期模型的建立及验证[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2045-2048.
- [9] 翟 云, 王雅菲, 托 娅. 乳双歧杆菌M8对免疫抑制模型大鼠免疫功能的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(3): 582-588.
- [10] 田岳凤, 李雷勇, 毛凯荣, 等. 不同灸法对免疫抑制兔外周血PD-1、PD-L1及免疫细胞分子CD19、CD45R、CD69、NKG2D的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 10-12.

- [11] 曲长江, 刘白露, 解 坤, 等. 多因素诱导建立慢性疲劳综合征动物模型的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12): 2554-2557.
- [12] 尹喜玲, 肖 颖, 李可基. 多重应激建立慢性疲劳综合征动物模型的研究[J]. 中国运动医学杂志, 2005, 24(4): 452-456.
- [13] 徐小珊, 田岳凤, 翟春涛, 等. 慢性疲劳综合征大鼠模型的行为学特征研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(21): 3906-3912.
- [14] 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 327-329.
- [15] 徐东升, 赵 硕, 崔晶晶, 等. 绘制实验大鼠腧穴图谱的新尝试[J]. 针刺研究, 2019, 44(1): 62-65, 79.
- [16] 刘舰遥, 王干一, 吕 琴, 等. 针刺对抑郁模型大鼠海马 nNOS 与 PSD-95 共表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(4): 77-81, 275-279.
- [17] 唐娅妮, 崔艺敏, 何轶帆, 等. 艾灸热、光、烟作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(11): 148-151.
- [18] 张智英, 赵 敏, 李 琪, 等. 隔药饼灸对克罗恩病肠纤维化大鼠结肠氧化应激和 Nrf2 的调节作用[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(12): 163-169.
- [19] 毛凯荣, 熊罗节, 田岳凤, 等. 隔药饼灸对免疫抑制兔调节性 B 细胞介导的 TIGIT/CD155 和 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(9): 102-107.
- [20] 徐小珊, 马 伟, 熊罗节, 等. 隔药饼灸对慢性疲劳综合征大鼠血乳酸及 AMPK/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2022, 47(10): 878-884.
- [21] 刘美怡, 钱深思, 容 蓉, 等. 后天继发性免疫低下动物模型研究及在中医证候模型的应用进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(5): 708-715.
- [22] 田岳凤, 李雷勇, 王 军, 等. 隔药饼灸对不同年龄健康人红细胞 CD58 表达的影响[J]. 中国针灸, 2010, 30(11): 933-935.
- [23] 熊罗节, 田岳凤, 徐小珊, 等. 隔药饼灸对免疫抑制兔 Tim-4 及 PD-1 的泛素化的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(5): 529-536.
- [24] 谢亚娜, 嵇 波, 张 琴, 等. 电针对肝郁脾虚型慢性疲劳综合征大鼠血清炎症因子及肠道菌群的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(11): 63-68.
- [25] 徐秋露, 韩秀珍, 李 悦, 等. 逍遥散及其类方治疗慢性疲劳综合征研究进展[J]. 江苏中医药, 2023, 55(5): 74-77.
- [26] 徐小珊, 熊罗节, 马 伟, 等. 隔药饼灸对慢性疲劳综合征大鼠免疫蛋白及 T 细胞调节因子 Tim-3、LAG-3 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(10): 1666-1671.
- [27] 王千怀, 屈一平, 徐小珊, 等. 隔药饼灸对免疫抑制大鼠 BAFF 及 CXCL13 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(14): 86-95.
- [28] 牟桂颀, 吕丽杰, 欧光银, 等. 火针对免疫抑制模型大鼠的血常规和 IL-2、IL-6 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2025, 20(2): 292-296.
- [29] 于冬冬, 康书福, 杜雪源, 等. 针灸对环磷酸腺苷模型小鼠骨髓造血微环境中 ICAM-1、TGF- β 1 的影响[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(12): 2362-2367.
- [30] 卢煜星, 沈美婵, 姚 昉, 等. 神阙灸对慢性疲劳综合征大鼠生物钟基因及炎症因子表达的影响[J]. 中医药信息, 2024, 41(11): 9-14.
- [31] 冯楚文, 屈媛媛, 范桢亮, 等. 基于集合可视化分析系统探索针灸治疗慢性疲劳综合征的选穴规律[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(3): 162-168, 228.
- [32] 王翊同, 吴 宇, 刘 璐, 等. 针灸补中益气方治疗慢性疲劳综合征经验探讨[J]. 北京中医药, 2024, 43(10): 1169-1172.
- [33] 唐晓敏, 黄海城, 黄 洁, 等. 针灸治疗慢性疲劳综合征选穴规律研究[J]. 新中医, 2023, 55(4): 163-167.
- [34] SALVADOR A F, DE LIMA K A, KIPNIS J. Neuromodulation by the immune system: A focus on cytokines[J]. Nature Reviews Immunology, 2021, 21(8): 526-541.
- [35] YAN Y H, HUANG L, LIU Y M, et al. Metabolic profiles of regulatory T cells and their adaptations to the tumor microenvironment: Implications for antitumor immunity[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2022, 15(1): 104.
- [36] HERNANDEZ R, PÖDER J, LAPORTE K M, et al. Engineering IL-2 for immunotherapy of autoimmunity and cancer[J]. Nature Reviews Immunology, 2022, 22(10): 614-628.
- [37] NIEDERLOVA V, TSYKLARI O, KOVAR M, et al. IL-2-driven CD8⁺ T cell phenotypes: Implications for immunotherapy[J]. Trends in Immunology, 2023, 44(11): 890-901.
- [38] HAN J S, WU M W, LIU Z W. Dysregulation in IFN- γ signaling and response: The barricade to tumor immunotherapy[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1190333.
- [39] FAZELI P, KALANI M, HOSSEINI M. T memory stem cell characteristics in autoimmune diseases and their promising therapeutic values[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1204231.
- [40] NI G Y, ZHANG L, YANG X D, et al. Targeting interleukin-10 signalling for cancer immunotherapy, a promising and complicated task[J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2020, 16(10): 2328-2332.
- [41] ZONG Y, DENG K H, CHONG W P. Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1387975.
- [42] WU S, TAN Y C, LI F F, et al. CD44: A cancer stem cell marker and therapeutic target in leukemia treatment[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1354992.
- [43] LV Y Y, CHEN J H, WANG C, et al. An antibody against human interleukin-2 showing minimal binding to neonatal Fc receptor: Potent anti-tumor activity and reduced systemic toxicity in mice[J]. European Journal of Pharmacology, 2025, 987: 177159.