

黄芪多糖对脂多糖诱导人甲状腺细胞 iNOS-NO 的作用研究



刘新宇¹, 刘春娜^{2,*}

¹ 锦州医科大学附属第一医院老年医学科, 辽宁锦州 121001

² 锦州医科大学药理学教研室, 辽宁锦州 121001

摘要: 目的: 研究黄芪多糖对脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导体外培养人甲状腺细胞诱导性一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)作用的影响。方法: 采用体外原代细胞培养方法, 观察LPS在不同浓度(0、1、10、100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)及同一浓度(100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)不同时间(6、12、18、24h)对人甲状腺细胞生成一氧化氮(Nitric oxide, NO)的影响; L-NAME(iNOS抑制剂)对LPS上述作用的影响; 黄芪多糖对LPS上述作用的影响。结果: LPS(0、1、10、100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)呈剂量依赖性促进甲状腺细胞生成NO; LPS(100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)(6、12、18、24h)呈时间依赖性促进甲状腺细胞生成NO; L-NAME抑制LPS的上述作用; 黄芪多糖抑制LPS的上述作用。结论: 黄芪多糖能抑制LPS诱导甲状腺细胞iNOS合成NO, 黄芪多糖可能对感染所致甲状腺相关疾病有治疗作用。

关键词: 黄芪多糖; 脂多糖; 诱导性一氧化氮合酶; 一氧化氮; 甲状腺

DOI: [10.57237/j.wjcm.2023.03.001](https://doi.org/10.57237/j.wjcm.2023.03.001)

Effects of Astragalus Polysaccharides on iNOS-NO Induced by Lipopolysaccharide in Human Thyroid Cells

Liu Xin-yu¹, Liu Chun-na^{2,*}

¹The Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China

²The Department of Pharmacology, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China

Abstract: Objective: To study the effects of Astragalus polysaccharides on the induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS) induced by lipopolysaccharide (LPS) in human thyroid cells in vitro. Methods: Thyrocytes obtained from paraadenomatous tissue of thyroid adenomas were cultured in a monolayer system. Human thyrocytes were treated with LPS at different concentration (0, 1, 10, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) and at the same concentration for different time (6, 12, 18, 24 h). The level of nitric oxide (NO) in the culture medium was observed; Effect of iNOS inhibitor L-NAME on the above-mentioned effects of LPS; Effect of Astragalus polysaccharides on the above-mentioned effects of LPS. Results: (1) LPS (0, 1, 10, 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$) significantly increased the level of NO in dose-dependent manner. (2) LPS (6, 12, 18, 24 h) significantly increased the level of NO in time-dependent manner at the same concentration. (3) L-NAME inhibited the

基金项目: 辽宁省锦州市指导性科技计划项目(JZ2023B057).

*通信作者: 刘春娜, springnanliu@163.com

收稿日期: 2023-05-31; 接受日期: 2023-07-14; 在线出版日期: 2023-07-24

<http://www.wjclinmed.com>

above-mentioned effects of LPS. (4) Astragalus polysaccharides inhibited the above-mentioned effects of LPS. Conclusions: Astragalus polysaccharides inhibited LPS-induced NO synthesis in iNOS in thyroid cells. Astragalus polysaccharides might have therapeutic effects on thyroid-related diseases caused by LPS-mediated infection.

Keywords: Astragalus Polysaccharides; Lipopolysaccharide; Inducible Nitric Oxide Synthase; Nitric Oxide; Thyroid

1 引言

甲状腺组织和细胞的重要生理功能是合成和分泌的甲状腺激素，甲状腺激素是调节机体代谢的主要激素之一，影响机体各个细胞、组织和器官[1]。在世界范围内，甲状腺疾病的发病率逐年升高，主要包括甲状腺功能的异常和形态的改变[2]。业已证明：甲状腺疾病是多因素作用的结果，其中感染可以诱发甲状腺疾病已被公认[3]，其发生机制与 NO 关系密切[4]。NO 是甲状腺组织及细胞内重要的信息分子，由一氧化氮合酶（Nitric oxide synthase, NOS）合成，参与一系列甲状腺生理及病理过程[5-7]。传统中药黄芪（Astragalus, AGs）的主要成分黄芪多糖（Astragalus polysaccharides, APS）是由己糖醛酸、葡萄糖、果糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸等组成，APS 具有抗病毒、抗肿瘤、抗辐射、抗氧化应激等免疫促进或调节作用[8-9]。新近的研究发现：黄芪对自身免疫性甲状腺疾病和甲状腺恶性肿瘤具有治疗作用[10]。本研究观察 APS 对 LPS 诱导原代培养人甲状腺细胞 NO 生成的影响，探讨 AGs 可能通过影响甲状腺细胞内的 iNOS 发挥其对甲状腺疾病的治疗作用，为 AGs 治疗甲状腺疾病提供理论依据。

2 材料与方法

2.1 甲状腺组织取材

(甲状腺腺瘤旁正常甲状腺组织)锦州医科大学附属第一医院手术室提供。

2.2 实验分组

根据 LPS 不同浓度分为 1 组 ($0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)、2 组 ($1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)、3 组 ($10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)、4 组 ($100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)，孵育甲状腺细胞；同一 LPS 浓度 ($100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) 根据不同孵育甲状腺细胞时间分为 1 组 (6h)、2 组 (12h)、3 组 (18h)、4 组 (24h)。

2.3 甲状腺细胞培养

取甲状腺腺瘤旁正常甲状腺组织，无钙镁 Hank's 液洗 2-3 次，剪碎。胰酶 (0.25%) 和胶原酶 (0.03%) 消化 60min，离心 (1200r min^{-1}) 10min，制成的细胞悬液悬于含胎牛血清 (15%) 和 TSH (1U L^{-1}) 的 F-12 培养液中。台盼蓝染色证明活细胞 >95% 后，调整细胞浓度并接种于培养板上， 37°C ， CO_2 孵箱中培养，48h 换液。

2.4 试剂与仪器

LPS、L-NAME、牛 TSH: Sigma 公司；注射用 APS，商品名为伯恩，剂量 250mg/支，购于天津赛诺制药有限公司； ^{125}I -cGMP 检测试剂盒：上海原子能研究所；NO 检测试剂盒：南京建成生物公司；F-12 培养基：Gibco 公司；UV1601 紫外分光光度仪由日本岛津公司生产；BH6018 型四探头 γ 自动记数器由北京核仪器厂生产。

2.5 指标测定

2.5.1 NO 含量测定

甲状腺细胞贴壁生长 72h，加入 LPS (0、1、10、 $100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)，各药物质量浓度接种 6 复孔，孵育 24 h，取各孔上清液。研究时效关系时 LPS ($100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$) 浓度条件下，各药物质量浓度接种 6 复孔，分别于 6、12、18、24 h 取各孔上清液，应用硝酸还原酶法，550 nm 处测吸光度值。

2.5.2 胞内 cGMP 测定

孵育 48h 后收集细胞 ($1 \times 10^6 \text{ ml}^{-1}$ 左右)，各药物质量浓度 6 复孔，放射免疫法，用 γ 记数仪测定样品放射强度。

2.6 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，显著性检验采用 *t* 检验和单因素方差分析。

3 结果

3.1 APS 对 LPS 诱导人甲状腺细胞 NO 水平的影响

随着 LPS 剂量的增高, NO 的水平也逐渐增高, 组内比较具有显著性差异 ($P<0.01$) , L-NAME (1mmol L⁻¹) 明显抑制 LPS 作用 ($P<0.01$) , APS (10μg·ml⁻¹) 也明显抑制 LPS 的作用 ($P<0.05$) , APS 的作用弱于 L-NAME ($P<0.05$) (见表 1) 。

表 1 APS 对 LPS 诱导人甲状腺细胞 NO 水平的影响

组别	LPS (μg ml ⁻¹)	样本数	NO (μmol L ⁻¹)		
			L-NAME (-)	L-NAME (+)	APS (+)
1	0	6	0.15±0.02	0.17±0.04	0.16±0.03
2	1	6	2.40±0.33**	0.50±0.06**	1.09±0.18*#
3	10	6	6.70±0.56**##	1.01±0.06**	3.28±0.21*#
4	100	6	11.20±0.67**##△△	1.99±0.08**	5.16±0.43*#

注: L-NAME (-) 亚组: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 2、3、4 组 vs 1 组; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, 3、4 组 vs 2 组; △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$, 4 组 vs 3 组。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, L-NAME (+) vs L-NAME (-) 。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, APS (+) vs L-NAME (-) 。# $P<0.05$, ## $P<0.01$, APS (+) vs L-NAME (+) 。

3.2 APS 对 LPS 诱导人甲状腺细胞 cGMP 水平的影响

随着 LPS 剂量的增高, cGMP 水平也逐渐增高, 组内比较具有显著性差异 ($P<0.01$) , L-NAME (1mmol L⁻¹) 明显抑制 LPS 作用 ($P<0.01$) , APS (10μg·ml⁻¹) 也明显抑制 LPS 的作用 ($P<0.05$) , APS 的作用弱于 L-NAME ($P<0.05$) (见表 2) 。

表 2 APS 对 LPS 诱导人甲状腺细胞 cGMP 水平的影响

组别	LPS (μg ·ml ⁻¹)	样本数	cGMP (nmol L ⁻¹)		
			L-NAME (-)	L-NAME (+)	APS (+)
1	0	6	0.07±0.01	0.06±0.02	0.06±0.03
2	1	6	0.40±0.13**	0.14±0.06**	0.23±0.07*#
3	10	6	0.87±0.36**##	0.25±0.10**	0.55±0.10*#
4	100	6	1.22±0.86**##△△	0.30±0.11**	0.86±0.09*#

注: L-NAME (-) 亚组: * $P<0.05$, ** $P<0.01$, 2、3、4 组 vs 1 组; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, 3、4 组 vs 2 组; △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$, 4 组 vs 3 组。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, L-NAME (+) vs L-NAME (-) 。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, APS (+) vs L-NAME (-) 。# $P<0.05$, ## $P<0.01$, APS (+) vs L-NAME (+) 。

3.3 APS 对 LPS 诱导人甲状腺细胞 NO 生成影响的时效关系

LPS (100μg ml⁻¹) 分别孵育 6、12、18、24 h, NO 水平明显增加, 组内比较差异具有显著性 ($P<0.01$) , L-NAME 明显抑制 LPS 作用 ($P<0.01$, $P<0.05$) , APS 也明显抑制 LPS 的作用 ($P<0.05$) , APS 的作用弱于 L-NAME ($P<0.05$) (见表 3) 。

表 3 LPS 对培养人甲状腺细胞 NO 生成影响的时效关系

组别	培养时间 (h)	样本数	NO (μmol·L ⁻¹)		
			LPS (+)	L-NAME (+)	APS (+)
1	6	6	0.96±0.22	0.64±0.08*	0.84±0.07#@
2	12	6	2.39±0.89**	0.98±0.14**	1.39±0.06#@

组别	培养时间 (h)	样本数	NO ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		
3	18	6	8.56 \pm 1.23 ^{**##}	1.64 \pm 0.23 ^{**}	3.56 \pm 0.23 ^{#@}
4	24	6	12.77 \pm 2.13 ^{**##\Delta\Delta}	2.03 \pm 0.53 ^{**}	5.77 \pm 1.13 ^{#@}

注: LPS (+) 亚组: $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$, 2、3、4 组 vs 1 组; $^{\#}P<0.05$, $^{##}P<0.01$, 3、4 组 vs 2 组; $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$, 4 组 vs 3 组。 $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$, L-NAME (+) vs LPS (+)。 $^*P<0.05$, $^{**}P<0.01$, APS (+) vs LPS (+)。 $^{\#}P<0.05$, $^{##}P<0.01$, APS (+) vs LPS (+)。

4 讨论

自上世纪 80 年代内源性 NO 被发现以来, 其广泛的生理及病理作用已越来越引起人们的重视。研究证明: NO 和一氧化氮合酶 (NOS) 的异常与甲状腺疾病有着密切的关系[11, 12]。

我们在实验中发现 LPS 呈剂量及时间依赖性刺激甲状腺细胞产生 NO, 考虑感染后出现的甲状腺功能的异常或甲状腺疾病可能有 NO 的参与。NO 作为一种重要的生理和病理因子其功能具有两面性: 一方面可由哺乳类动物以适当的量和速度产生, 在宿主免疫防御、神经传导和血管调节等正常生理过程中充当重要的信息分子; 另一方面, 过量和失调的 NO 合成则导致细胞损伤甚至死亡[13]。NO 作用主要依赖 NO 生成的量, 在 pmol L^{-1} 或 fmol L^{-1} 水平, NO 发挥信息传递等生理作用, 而在 nmol L^{-1} 水平, NO 会导致细胞毒等病理作用[14, 15]。本研究发现 LPS 诱生的 NO 量达 $\mu\text{mol L}^{-1}$, 提示过多的 NO 可能对甲状腺细胞产生病理作用。过量的 NO 可以抑制甲状腺细胞的碘摄取[16, 17]和碘的有机化[18]。细胞因子如 IL-1、IFN- α 、TNF- α 等对于自身免疫性甲状腺疾病的影响也可能基于诱导 iNOS 产生病理量的 NO [19]。NOS 是 NO 生物合成的关键因素[20], 甲状腺细胞内有三种 NOS 的表达[21], 其中 iNOS 在自身免疫性甲状腺疾病、甲状腺结节和甲状腺恶性肿瘤中高表达[22]。L-NAME 是 iNOS 的阻断剂[23], 实验中 L-NAME 明显抑制 NO 的生成, 提示 LPS 可能通过诱导 iNOS 合成病理量的 NO。

本实验发现 LPS 诱生甲状腺细胞生成 NO 呈时间依赖性, 提示 NO 的生成增多并非瞬间效应, 可能与 LPS 诱导 iNOS 表达增多有关。NO 的化学性质非常活泼, 能迅速与分子氧、超氧阴离子以及铁、铜、镁等发生反应[24]。NO 在细胞内的作用靶点为鸟苷酸环化酶 (GC) 的亚铁原卟啉上的铁离子[25], NO 与铁离子结合形成 NO-heme-GC 复合物使 cGTP 生成 cGMP, cGMP 浓度升高作为细胞内放大器及第二信使作用, 激活一系列蛋白激酶, 调节二酯酶及离子通道而呈现各种生理功能[26, 27]。本文甲状腺细胞 NO 诱生量与胞内 cGMP 生成量变化呈正相关 ($r=0.86$), 与其他研究结果相符[28, 29]。cGMP 在甲状腺细胞内是主要起负性作用, 如抑制细胞增殖和细胞间传递等[30]。

研究表明: AGs 的主要成分 APS 可以增强机体的免疫功能[31]; AGs 可改善甲状腺癌患者术后免疫功能及提高生活质量[32]; AGs 降低自身免疫性甲状腺炎大鼠血循环中 TPOAb 和 TGAb 的水平, 并且降低血清 TNF- α 的水平、升高 IL-10 的水平, 可用于治疗甲状腺疾病[33, 34], 但机制尚不清楚。本实验发现, APS 可降低 LPS 诱导的人甲状腺细胞 NO 水平, 并呈时间依赖性, 与 L-NAME 作用相似, 但弱于 L-NAME, 考虑 APS 通过抑制 iNOS 减少 NO 的生成发挥作用, 这可能是 APS 治疗甲状腺疾病的作用机制之一。

总之, NO 是一类甲状腺生物调节剂, 它在甲状腺调节网络中占有重要的地位。深入研究 APS 与 NO 之间的内在联系将为 AGs 治疗甲状腺疾病提供有效的理论依据。

5 结论

黄芪多糖能抑制 LPS 诱导甲状腺细胞 iNOS 合成 NO, 黄芪多糖可能对感染所致甲状腺相关疾病有治疗作用。

参考文献

- [1] Zhou Q, Xue S, Zhang L, et al. Trace elements and the thyroid [J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Oct 24; 13: 904889.
- [2] Hartmann T, Vach W, Frings L, et al. Radioiodine therapy of benign thyroid-disorders [J]. Nuklearmedizin. 2017; 56 (5): 171-176.
- [3] Gezer D, Ecin MS. Effects of covid-19 infection on thyroidfunctions. J Med Biochem [J]. 2022 Oct 15; 41 (4): 491-496.

- [4] Gluvic ZM, Obradovic MM, Sudar-Milovanovic EM, et al. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism. *Biomed Pharmacother* [J]. 2020 Apr; 124: 109881.
- [5] Ghazisaeidi B, Sarvghadi F, Ghasemi A, et al. Association Between Serum Nitric Oxide Level and Changes in Thyroid Function Test in a Population-based Study: Tehran Thyroid Study Participants (TTS). *Int J Endocrinol Metab* [J]. 2021 Mar 28; 19 (3): e109214.
- [6] Montesinos Mdel M, Nicola JP, Nazar M, et al. Nitric oxide-repressed Forkhead factor FoxE1 expression is involved in the inhibition of TSH-induced thyroid peroxidase levels. *Mol Cell Endocrinol* [J]. 2016 Jan 15; 420: 105-15.
- [7] Gluvic ZM, Sudar-Milovanovic EM, Samardzic VS, et al. Serum nitric oxide levels correlate with quality of life questionnaires scores of hypothyroid females. *Med Hypotheses* [J]. 2019 Oct; 131: 109299.
- [8] Zhu J, Zhang Y, Fan F, et al. Tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like-2 is involved in the activation of macrophages by Astragalus polysaccharides in vitro [J]. *Mol Med Rep*. 2018. May; 17 (5): 7428-7434.
- [9] Dong N, Li X, Xue C, et al. Astragalus polysaccharides alleviates LPS-induced inflammation via the NF- κ B/MAPK signaling pathway. *J Cell Physiol* [J]. 2020 Jul; 235 (7-8): 5525-5540.
- [10] Qu N, Qu J, Huang N, et al. Calycosin induces autophagy and apoptosis via Sestrin2/AMPK/mTOR in human papillary thyroid cancer cells. *Front Pharmacol* [J]. 2022 Dec 16; 13: 1056687.
- [11] Jeddi S, Zaman J, Zadeh-Vakili A, et al. Involvement of inducible nitric oxide synthase in the loss of cardio protection by ischemic postconditioning in hypothyroid rats [J]. *Gene*. 2016, 15; 580 (2): 169-176.
- [12] Ogonowski N, Piro G, Pessah D, et al. Thyroid disorders and nitric oxide in cardiovascular adaptation to hypovolemia [J]. *J Endocrinol*. 2016; 230 (2): 185-195.
- [13] Kowalczyk E, Kopff A, Kopff M, et al. Nitric oxide metabolism. *Wiad Lek* [J]. 2006; 59 (11-12): 889-893.
- [14] Barolet AC, Litvinov IV, Barolet D. Light-induced nitric oxide release in the skin beyond UVA and blue light: Red & near-infrared wavelengths. *Nitric Oxide* [J]. 2021 Dec 1; 117: 16-25.
- [15] Li Y, Yoon B, Dey A, et al. Recent progress in nitric oxide-generating nanomedicine for cancer therapy. *J Control Release* [J]. 2022 Dec; 352: 179-198.
- [16] 刘新宇, 刘春娜. 一氧化氮对人甲状腺细胞钠/碘转运体基因的调节作用[J]. 中国药房. 2010, 21 (1): 28-29.
- [17] 刘新宇, 刘春娜. 脂多糖对人甲状腺细胞钠/碘转运体的基因调节作用[J]. 广东医学, 2009, 30 (12): 1788-1789.
- [18] 刘新宇, 刘春娜, 刘用璋等. 一氧化氮供体硝普钠对人甲状腺细胞碘有机化的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006 (02): 147-148.
- [19] De Paula D, Bentley MV, Mahato RI. Effect of iNOS and NF- κ B gene silencing on beta-cell survival and function. *J Drug Target* [J]. 2007 Jun; 15 (5): 358-369.
- [20] Groves JT, Wang CC. Nitric oxide synthase: models and mechanisms. *Curr Opin Chem Biol* [J]. 2000 Dec; 4 (6): 687-689.
- [21] Colin IM, Kopp P, Zbären J, et al. Expression of nitric oxide synthase III in human thyroid follicular cells: evidence for increased expression in hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* [J]. 1997 Jun; 136 (6): 649-655.
- [22] Choe W, Kim S, Hwang TS, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in thyroid neoplasms: immunohistochemical and molecular analysis. *Pathol Int* [J]. 2003 Jul; 53 (7): 434-439.
- [23] Antošová M, Strapková A, Mikolka P, et al. The influence of L-NAME on iNOS expression and markers of oxidative stress in allergen-induced airway hyperreactivity. *Adv Exp Med Biol* [J]. 2015; 838: 1-10.
- [24] Dawson TM, Dawson VL. Nitric Oxide Signaling in Neurodegeneration and Cell Death. *Adv Pharmacol* [J]. 2018; 82: 57-83.
- [25] McDonald LJ, Murad F. Nitric oxide and cGMP signaling. *Adv Pharmacol* [J]. 1995; 34: 263-275.
- [26] Ataei Ataabadi E, Golshiri K, Jüttner A, et al. Nitric Oxide-cGMP Signaling in Hypertension: Current and Future Options for Pharmacotherapy. *Hypertension* [J]. 2020 Oct; 76 (4): 1055-1068.
- [27] Reinero M, Beghetti M, Tozzi P et al. Nitric Oxide- cGMP Pathway Modulation in an Experimental Model of Hypoxic Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [J]. 2021 Nov; 26 (6): 665-676.
- [28] Tegeder I. Nitric oxide mediated redox regulation of protein homeostasis. *Cell Signal* [J]. 2019 Jan; 53: 348-356.
- [29] Germoush MO, Othman SI, Al-Qaraawi MA, et al. Umbelliferone prevents oxidative stress, inflammation and hematological alterations, and modulates glutamate-nitric oxide-cGMP signaling in hyperammonemic rats. *Biomed Pharmacother* [J]. 2018 Jun; 102: 392-402.
- [30] Spoto G, Esposito A, Santoleri F, et al. Does cyclic guanosine monophosphate induce autophagy in thyroid malignant carcinoma through down-regulation of cyclic guanosine monophosphate phosphodiesterase? *J Biol Regul Homeost Agents* [J]. 2016 Apr-Jun; 30 (2): 599-604.

- [31] Zhou L, Liu Z, Wang Z, et al. Astragalus polysaccharides exerts immunomodulatory effects via TLR4-mediated MyD88-dependent signaling pathway in vitro and in vivo. Sci Rep [J]. 2017 Mar 17; 7: 44822.
- [32] 常青, 李勇. 黄芪扶正汤对甲状腺癌术后免疫功能及生活质量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36 (03): 691-693.
- [33] 曹丽珑, 裴科, 刘瑞等. 基于“部位扣除”的黄芪温热效应导致“上火”反应的物质基础及机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53 (14): 4350-4364.
- [34] 章丽琼, 陆灏, 徐佩英. 黄芪胶囊对桥本氏甲状腺炎患者

自身免疫性抗体的影响 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (07): 1279-1281+1285.

作者简介

刘新宇

1976 年生, 教授, 医学博士. 研究方向为: 老年内分泌学.
E-mail: xxy-005@163.com