

# 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<sup>1</sup>, 刘春娜<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> 锦州医科大学附属第一医院老年医学科, 辽宁锦州 121001

<sup>2</sup> 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

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

Liu Xin-yu<sup>1</sup>, Liu Chun-na<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>The Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital, Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China

<sup>2</sup>The 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, springnanaliu@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 ( $1200 \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ) 10min, 制成的细胞悬液悬于含胎牛血清 ( $15\%$ ) 和 TSH ( $1 \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 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,  $37^\circ\text{C}$ ,  $\text{CO}_2$  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  $250\text{mg}/\text{支}$ , 购于天津赛诺制药有限公司;  $^{125}\text{I}$ -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  $\gamma$  自动计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,  $550 \text{nm}$  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  $\gamma$  计数器测定样品放射强度。

### 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 ( $1\text{mmol L}^{-1}$ ) 明显抑制 LPS 作用 ( $P<0.01$ ), APS ( $10\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ) 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 ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )	样本数	NO ( $\mu\text{mol L}^{-1}$ )		
			L-NAME (-)	L-NAME (+)	APS (+)
1	0	6	0.15 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.03
2	1	6	2.40 $\pm$ 0.33**	0.50 $\pm$ 0.06**	1.09 $\pm$ 0.18*#
3	10	6	6.70 $\pm$ 0.56***#	1.01 $\pm$ 0.06**	3.28 $\pm$ 0.21*#
4	100	6	11.20 $\pm$ 0.67***# $\Delta\Delta$	1.99 $\pm$ 0.08**	5.16 $\pm$ 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;  $\Delta P<0.05$ ,  $\Delta\Delta P<0.01$ , 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 ( $1\text{mmol L}^{-1}$ ) 明显抑制 LPS 作用 ( $P<0.01$ ), APS ( $10\mu\text{g ml}^{-1}$ ) 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 ( $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ )	样本数	cGMP ( $\text{nmol L}^{-1}$ )		
			L-NAME (-)	L-NAME (+)	APS (+)
1	0	6	0.07 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.03
2	1	6	0.40 $\pm$ 0.13**	0.14 $\pm$ 0.06**	0.23 $\pm$ 0.07*#
3	10	6	0.87 $\pm$ 0.36***#	0.25 $\pm$ 0.10**	0.55 $\pm$ 0.10*#
4	100	6	1.22 $\pm$ 0.86***# $\Delta\Delta$	0.30 $\pm$ 0.11**	0.86 $\pm$ 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;  $\Delta P<0.05$ ,  $\Delta\Delta P<0.01$ , 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 ( $100\mu\text{g ml}^{-1}$ ) 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 ( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )		
			LPS (+)	L-NAME (+)	APS (+)
1	6	6	0.96 $\pm$ 0.22	0.64 $\pm$ 0.08*	0.84 $\pm$ 0.07#
2	12	6	2.39 $\pm$ 0.89**	0.98 $\pm$ 0.14**	1.39 $\pm$ 0.06#

组别	培养时间 (h)	样本数	NO (μmol·L <sup>-1</sup> )		
3	18	6	8.56±1.23 <sup>***</sup>	1.64±0.23 <sup>**</sup>	3.56±0.23 <sup>#</sup>
4	24	6	12.77±2.13 <sup>***ΔΔ</sup>	2.03±0.53 <sup>**</sup>	5.77±1.13 <sup>#</sup>

注：LPS (+) 亚组：\**P*<0.05, \*\**P*<0.01, 2、3、4 组 vs 1 组；#*P*<0.05, <sup>##</sup>*P*<0.01, 3、4 组 vs 2 组；<sup>Δ</sup>*P*<0.05, <sup>ΔΔ</sup>*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, <sup>##</sup>*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，其广泛而重要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<sup>-1</sup> 或 fmol L<sup>-1</sup> 水平，NO 发挥信息传递等生理作用，而在 nmol L<sup>-1</sup> 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 μmol·L<sup>-1</sup>，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. *MolCell 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- $\alpha$ -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- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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