黄芪多糖对野百合碱诱导大鼠肺动脉高压的减缓作用及其机制研究Δ

张玉坤[1*]，何东平[2#]（1.重庆医科大学附属永川医院呼吸与危重症医学科，重庆 402160；2.重庆市永川区妇幼保健院药剂科，重庆 402160）

中图分类号 R972；R965 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2022）01-0064-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.11

摘 要 目的 研究黄芪多糖对野百合碱诱导大鼠肺动脉高压的减缓作用及可能机制。**方法** 将100只SD雄性大鼠随机分为正常对照组、野百合碱组、黄芪多糖低剂量组和黄芪多糖高剂量组。除正常对照组外，其余组大鼠按60 mg/kg单次腹腔注射野百合碱。黄芪多糖低剂量组及高剂量组大鼠在给药后的第2～28天分别按200 mg/kg及400 mg/kg腹腔注射黄芪多糖，每日1次。每组25只大鼠各取15只进行研究，检测各组大鼠平均肺动脉压（mPAP）、右心肥厚指数（RVHI），观察其肺动脉及心肌细胞形态变化，检测其肺组织中白细胞介素17（IL-17）mRNA及蛋白的表达水平。**结果** 与正常对照组比较，野百合碱组及黄芪多糖各剂量组大鼠mPAP、RVHI均显著升高（$P<0.01$），肺组织中IL-17的mRNA和蛋白表达水平均显著升高（$P<0.01$），肺动脉及心肌细胞有明显病理改变；与野百合碱组比较，黄芪多糖各剂量组大鼠mPAP、RVHI均显著降低（$P<0.01$），肺组织中IL-17的mRNA和蛋白表达水平均显著降低（$P<0.01$），肺动脉及心肌细胞病理变化有改善；与黄芪多糖低剂量组比较，黄芪多糖高剂量组大鼠上述指标水平及病理改变的改善更明显。**结论** 黄芪多糖能降低野百合碱诱导大鼠的肺动脉高压，并改善肺动脉结构及心肌病理改变，推测其机制可能与下调大鼠肺组织中IL-17的表达有关。

关键词 黄芪多糖；野百合碱；肺动脉高压；白细胞介素17

Study on the mitigation effects and mechanism of *Astragalus membranaceus* polysaccharides on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats

ZHANG Yukun[1], HE Dongping[2] (1. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chongqing Yongchuan District Maternal and Child Health Hospital, Chongqing 402160, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To study the mitigation effect and its possible mechanism of *Astragalus membranaceus* polysaccharide on the pulmonary hypertension induced by monocrotaline in rats. **METHODS** One hundred SD male rats were randomly divided into normal control group, monocrotaline group, *A. membranaceus* polysaccharide low-dose and high-dose groups. In addition to the normal control group, rats in other groups were injected with monocrotaline by single intraperitoneal injection of 60 mg/kg. On days 2 to 28 after administration, rats in the *A. membranaceus* polysaccharide low-dose and high-dose groups were intraperitoneally injected with *A. membranaceus* polysaccharide of 200 mg/kg and 400 mg/kg, respectively, once a day. There were 25 rats in each group, and 15 rats were taken for index detection. The mean pulmonary artery pressure (mPAP) and right heart hypertrophy index (RVHI) were detected, and morphology changes of pulmonary artery and cardiomyocytes were monitored. mRNA and protein expression of IL-17 in their lung tissues were detected. **RESULTS** Compared with normal control group, mPAP and RVHI of monocrotaline group and *A. membranaceus* polysaccharide groups were increased significantly ($P<0.01$); mRNA and protein expression of IL-17 in lung tissues were significantly increased ($P<0.01$), and there were obvious pathological changes in pulmonary artery and cardiomyocytes. Compared with monocrotaline group, mPAP and RVHI were significantly decreased in *A. membranaceus* polysaccharide groups ($P<0.01$), while mRNA and protein expression of IL-17 in lung tissue were decreased significantly ($P<0.01$); pathological changes in pulmonary artery and cardiomyocytes were improved. Compared with *A. membranaceus* polysaccharide low-dose group, above indexes and pathological changes were improved significantly in high-dose group. **CONCLUSIONS** *A. membranaceus* polysaccharide can reduce monocrotaline-induced pulmonary hypertension, improve pulmonary artery structure and myocardial remodeling in rats, the mechanism of which is presumably related to the down-regulation of IL-17 expression in lung tissue of rats.

KEYWORDS *Astragalus membranaceus* polysaccharide; monocrotaline; pulmonary hypertension; IL-17

Δ 基金项目：重庆市永川区科学技术局和重庆医科大学附属永川医院联合资助科技项目（No.Ycstc，2019nb0207）

＊主治医师，硕士。研究方向：肺动脉高压和肺栓塞。电话：023-85376725。E-mail：251928640@qq.com

＃通信作者：主管药师，硕士。研究方向：呼吸专业临床药学。电话：023-49589229。E-mail：930527225@qq.com

肺动脉高压是一类以肺动脉重构为特征的进展性心肺血管恶性疾病，其发病机制目前尚未完全阐明，但肺血管重构及肺动脉血流动力学的改变是肺动脉高压发病中重要的病理生理过程[1]。有研究显示，肺动脉高压患者肺血管中$CD4^+$T淋巴细胞表达升高，$CD4^+$T淋巴细胞在肺动脉高压中发挥作用的主要途径之一为分泌各类细胞因子，如白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）、IL-10、IL-17等[2－3]。其中，IL-17主要分泌自$CD4^+$T淋巴细胞。已有研究表明，IL-17表达水平可影响肺动脉高压疾病的发展：上调IL-17的表达能促进该疾病的发展，下调IL-17的表达能减缓该疾病的发展并能改善肺血管的重塑[4－5]。而黄芪多糖可提高体细胞免疫功能，增强T淋巴细胞活性，并且可以对$CD4^+$T淋巴细胞及其分泌的细胞因子起调节作用[6－7]；且黄芪多糖有降压作用，能不同程度地促进血管内皮细胞游走与增殖，有利于血管生成[8－9]，但目前黄芪多糖对肺动脉高压影响的研究很少[10－11]。本研究主要探讨黄芪多糖通过调节IL-17的表达对野百合碱诱导大鼠肺动脉高压的减缓作用，并探讨其可能机制，以期为黄芪多糖治疗肺动脉高压的临床研究提供一定的动物实验基础。

1 材料

1.1 主要仪器

ChemiDoc XRS+型全自动凝胶成像系统、Power-Pac HC电泳仪购自美国Bio-Rad公司；CX31型光学显微镜购自日本Olympus公司；DYY-Ⅲ-6B型稳压稳流电泳仪购自北京六一仪器厂；DU640型紫外分光光度计购自美国Beckman Coulter公司。

1.2 主要药品与试剂

野百合碱（批号C2401-1G，纯度99.64%）购自美国Sigma公司；注射用黄芪多糖（国药准字Z20040086）购自天津赛诺制药有限公司；Trizol RNA提取试剂盒、反转录试剂盒、扩增试剂盒及DNA Marker（批号分别为D9108A、DRR037A、D334A、DL1000）均购自日本TaKaRa公司；实时荧光定量聚合酶链反应（real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction，RT-PCR）引物由宝生物工程（大连）有限公司合成；UltraPure琼脂糖（批号16500500）购自赛默飞世尔科技（中国）有限公司；鼠IL-17单克隆一抗及辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠多克隆二抗（批号sc-374218、sc-2005）均购自美国Santa Cruz公司；鼠β-actin单克隆一抗（内参，批号bsm-33036M）购自北京博奥森生物技术有限公司；凯基膜蛋白提取试剂盒（批号BC3710）购自北京索莱宝科技有限公司；十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳上样缓冲液（批号02432319）购自美国Thermo Fisher Scientific公司；ECL发光液（批号WBKLS0100）购自美国Millipore公司；其余试剂均为分析纯或实验室常用规格，水为蒸馏水。

1.3 实验动物

雄性清洁级SD大鼠共100只由重庆医科大学动物实验中心提供，平均8～10周龄，体质量200～250 g，于温度22～25 ℃、湿度40%～60%环境中适应性喂养，自由摄食饮水。动物合格证号：SYXK（渝）2018-0003。

2 方法

2.1 分组及给药、造模

分组：将100只SD大鼠随机分为正常对照组、野百合碱组、黄芪多糖低剂量组和黄芪多糖高剂量组，每组25只。分组后所有实验动物的饲养目标周期为28 d，考虑本实验大鼠饲养过程中可能出现死亡或者造模失败等因素，将25只大鼠按照1～25进行编号，到饲养目标周期后每组随机抽取15只大鼠进行研究。

参考文献[12－16]，通过一次性腹腔注射野百合碱（60 mg/kg）诱导大鼠肺动脉高压。将野百合碱结晶溶解在0.5 mmol/L HCl溶液中，再用0.5 mmol/L $NaHCO_3$溶液调节至pH为7.4的溶液。给药：野百合碱组（造模组）大鼠在分组第1天腹腔单次注射野百合碱（60 mg/kg）；将注射用黄芪多糖0.25 g溶解在10 mL生理盐水中，根据预实验设计了两种干预剂量，即低剂量（200 mg/kg）和高剂量（400 mg/kg）。黄芪多糖低剂量组大鼠在分组第1天腹腔单次注射野百合碱（60 mg/kg），然后在第2～28天腹腔注射黄芪多糖200 mg/kg，每日1次；黄芪多糖高剂量组大鼠在分组第1天腹腔单次注射野百合碱60 mg/kg，然后在第2～28天腹腔注射黄芪多糖400 mg/kg，每日1次；正常对照组大鼠在第2～28天腹腔注射等体积生理盐水，每日1次。所有实验组大鼠给药后饲养目标周期为28 d。

2.2 大鼠平均肺动脉压的检测

所有实验大鼠造模及给药28 d后腹腔注射10%水合氯醛（30 mL/kg）将其充分麻醉，仰卧位固定并充分暴露游离大鼠右侧颈外静脉，将5F微导管一边接多导生理记录仪，另一边从右侧颈外静脉插入至右心房、右心室及肺动脉主干，当记录仪上出现典型压力曲线波时，记录右室收缩压及肺动脉压，并计算大鼠的平均肺动脉压（mean pulmonary artery pressure，mPAP）：mPAP＝1/3×肺动脉收缩压+2/3×肺动脉舒张压。参考临床常用标准，本研究以野百合碱组大鼠较正常对照组大鼠mPAP明显升高10 mm Hg（1 mmHg＝0.133 kPa）及以上提示造模成功。

2.3 右心肥厚指数的检测

参考文献[17－18]，对大鼠的左心室和室间隔（LV+S）与右心室游离壁（RV）进行分离：沿房室沟剪掉大血管根部和左、右心房，然后沿后室壁间沟分离右心室的游离壁，用滤纸充分吸干，分别称量LV+S、RV的质量，

并计算大鼠的右心肥厚指数（right ventricular hypertrophy index，RVHI）来间接反映肺动脉平均压力：RVHI＝RV的质量/（LV+S）的质量。

2.4　肺内小动脉和心肌组织形态改变的观察

处死大鼠并取出其全肺，分离左右肺组织，以生理盐水冲洗，然后用4%多聚甲醛固定肺组织，石蜡包埋，常规石蜡切片后行HE染色，光学显微镜下观察肺内小动脉的形态改变。于右心室尖取1.0 cm×0.3 cm大小的游离心肌组织，浸入10%甲醇固定，常规石蜡切片后行HE染色，光学显微镜下观察心肌组织的形态改变。

2.5　肺组织中IL-17 mRNA表达水平的检测

采用RT-PCR法进行检测。按照Trizol RNA提取试剂盒说明书步骤提取大鼠肺组织总RNA，采用紫外分光光度法及琼脂糖凝胶电泳法分析提取RNA的纯度及完整性。依据TaKaRa DRR037A反转录试剂盒说明书，以1 μg总RNA为模板，合成cDNA。按照TaKaRa D334A扩增试剂盒说明书建立反应体系，以PCR仪进行扩增。*IL*-17基因反应条件：94 ℃预变性5 min，94 ℃变性30 s，57.8 ℃退火30 s，72 ℃延伸35 s，32个循环；72 ℃ 10 min，4 ℃ 2 min。*β-actin*基因反应条件：94 ℃预变性5 min，94 ℃变性30 s，57.4 ℃退火30 s，72 ℃延伸50 s，28个循环；72 ℃ 10 min，4 ℃ 2 min。扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳，以凝胶成像系统扫描成像，采用Quantity One软件进行条带密度分析，以目的基因条带与内参基因条带的比值表示IL-17的mRNA表达水平。PCR引物序列及产物长度见表1。

表1　PCR引物序列及产物长度

基因	引物序列	产物长度/bp
IL-17	上游：5′-AGCGTGTCCAAACACTGAGG-3′	225
	下游：5′-ACGTGGAACGGTTGAGGTAG-3′	
β-actin	上游：5′-GACCCAGATCATGTTTGAGACC-3′	594
	下游：5′-ATCTCCTTCTGCATCCTGTCG-3′	

2.6　肺组织中IL-17蛋白表达水平的检测

采用Western blot进行检测。按凯基膜蛋白提取试剂盒说明书步骤提取大鼠肺组织蛋白，用BCA法进行蛋白定量并绘制标准蛋白曲线；调整蛋白浓度后按体积比4∶1加入蛋白上样缓冲液×5次，100 ℃煮沸5 min。使用DYY-Ⅲ-6B型稳压稳流电泳仪，每泳道加50 μg蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（8%分离胶，5%浓缩胶）；用湿转法转移至聚偏氟乙烯膜上，以PBST配制的5%脱脂奶粉溶液室温封闭1 h；加入IL-17一抗（稀释度为1∶800）及内参*β*-actin一抗（稀释度为1∶3 000），4 ℃孵育过夜；PBST洗膜10 min×3次后加入二抗（稀释度为1∶8 000）室温孵育2 h；PBST洗膜10 min×3次后，采用ECL显色。每组实验至少重复3次。图像扫描后用Quantity One软件分析，以目的蛋白条带与内参蛋白条带光密度比值表示IL-17的蛋白表达水平。

2.7　统计学分析

采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析，计量资料满足正态分布则以$\bar{x}\pm s$表示，多个样本均数间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3　结果

3.1　各组大鼠mPAP、RVHI

本研究结果显示，野百合碱组大鼠mPAP为（33.5±5.16）mmHg，正常对照组大鼠mPAP为（12.3±1.98）mmHg，野百合碱组大鼠mPAP升高10 mmHg以上，提示本实验造模成功。黄芪多糖低剂量组和黄芪多糖高剂量组大鼠mPAP、RVHI较野百合碱组均显著降低（$P<0.01$）；黄芪多糖高剂量组大鼠mPAP、RVHI较黄芪多糖低剂量组均显著降低（$P<0.01$）。结果见表2。

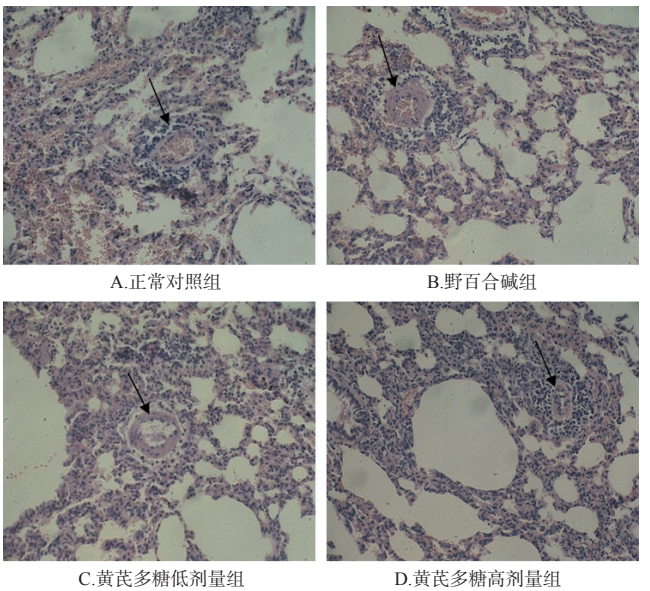
表2　各组大鼠mPAP、RVHI检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=15$）

组别	mPAP/mmHg	RVHI
正常对照组	12.3±1.98[a]	0.326±0.032[a]
野百合碱组	33.5±5.16	0.694±0.053
黄芪多糖低剂量组	26.6±2.32[a]	0.432±0.023[a]
黄芪多糖高剂量组	19.6±3.36[ab]	0.373±0.021[ab]

a：与野百合碱组比较，$P<0.01$；b：与黄芪多糖低剂量组比较，$P<0.01$

3.2　各组大鼠肺动脉的病理形态

正常对照组大鼠肺组织HE染色后可见肺动脉光滑平整，无肌型动脉；野百合碱组大鼠肺动脉平滑肌细胞明显增生；黄芪多糖低剂量组大鼠肺动脉平滑肌细胞增生肥大，程度较野百合碱组轻；黄芪多糖高剂量组大鼠肺动脉平滑肌细胞增生肥大，程度较黄芪多糖低剂量组轻。各组大鼠肺动脉病理形态显微图见图1。



A.正常对照组　B.野百合碱组　C.黄芪多糖低剂量组　D.黄芪多糖高剂量组

箭头所指处：病理形态改变

图1　各组大鼠肺动脉病理形态显微图（HE染色，×200）

3.3 各组大鼠心肌组织的病理形态

正常对照组大鼠右心室组织HE染色可见心肌细胞排列整齐，无炎症细胞浸润，心肌纤维排列整齐；野百合碱组大鼠心肌细胞肥大，排列紊乱，部分细胞核增大，细胞周围有较多炎性细胞浸润，心肌纤维排列紊乱疏松；黄芪多糖高剂量组大鼠心肌细胞排列整齐，有少许炎性细胞浸润，心肌纤维排列稍紊乱；黄芪多糖低剂量组大鼠的心肌组织改变介于野百合碱组和黄芪多糖高剂量组之间。各组大鼠心肌组织病理形态显微图见图2。

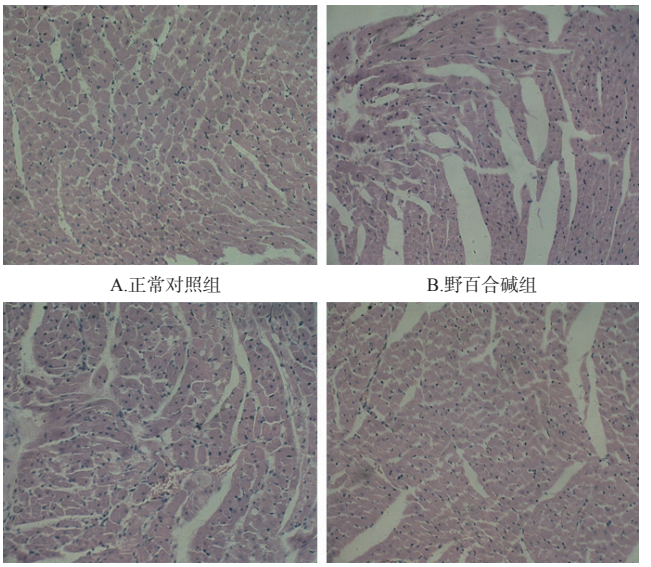


图2 各组大鼠心肌组织病理形态显微图（HE染色，×200）

3.4 各组大鼠肺组织中IL-17 mRNA表达水平

正常对照组、野百合碱组、黄芪多糖低剂量组、黄芪多糖高剂量组大鼠肺组织中IL-17 mRNA表达水平分别为0.09±0.01、0.33±0.03、0.23±0.03、0.13±0.02。其中黄芪多糖低剂量组、黄芪多糖高剂量组大鼠肺组织中IL-17 mRNA表达水平较野百合碱组均显著降低（$P<0.05$）；黄芪多糖高剂量组大鼠肺组织中IL-17 mRNA表达水平较黄芪多糖低剂量组显著降低（$P<0.05$）。各组大鼠肺组织中IL-17 mRNA表达电泳图见图3。

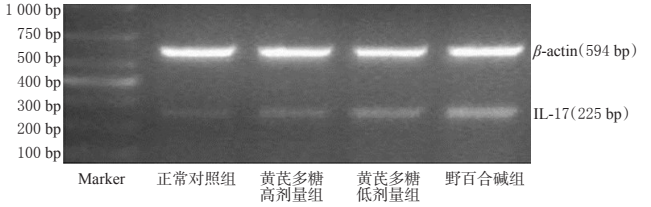


图3 各组大鼠肺组织中IL-17 mRNA表达电泳图

3.5 各组大鼠肺组织中IL-17蛋白表达水平

正常对照组、野百合碱组、黄芪多糖低剂量组、黄芪多糖高剂量组大鼠肺组织中IL-17蛋白表达水平分别为0.36±0.04、0.93±0.08、0.76±0.06、0.52±0.06。其中黄芪多糖低剂量组、黄芪多糖高剂量组大鼠肺组织中IL-17蛋白表达水平较野百合碱组均显著降低（$P<0.05$）；黄芪多糖高剂量组大鼠肺组织中IL-17蛋白表达水平较黄芪多糖低剂量组显著降低（$P<0.05$）。各组大鼠肺组织中IL-17蛋白表达电泳图见图4。

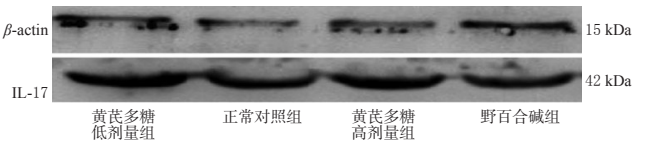


图4 各组大鼠肺组织中IL-17蛋白表达水平电泳图

4 讨论

本研究中，SD大鼠腹腔注射野百合碱后，其mPAP较正常对照组大鼠显著升高10 mmHg以上，表明研究成功建立了大鼠肺动脉高压模型。通过HE染色观察大鼠肺动脉及心肌组织，发现肺动脉及心肌细胞有明显的病理改变，进一步证实大鼠造模成功，这也为本实验开展其他方面的研究奠定了基础。

本研究结果显示，野百合碱诱导肺动脉高压模型大鼠肺组织中IL-17 mRNA及蛋白表达水平均显著升高，这可能与野百合碱的炎症反应诱导机制有关。研究表明，肺动脉高压大鼠肺组织中$CD4^+$T淋巴细胞表达升高，并可分泌一系列的炎症因子，如IL-17、IL-6、IL-10等[12－14]。野百合碱主要通过炎症反应机制诱导大鼠肺动脉高压的发生，初始$CD4^+$T细胞接受抗原刺激后，在不同条件下可分化成不同亚型的T细胞，执行不同的功能；其分化方向受抗原性质、局部环境中的激素及细胞因子等多种因素的影响，其中细胞因子的种类和细胞因子之间的平衡对辅助性T细胞（Th细胞）的分化具有重要调节作用[15]。研究表明，野百合碱诱导的肺动脉高压模型大鼠肺组织中IL-6、转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）水平明显升高；$CD4^+$T淋巴细胞在TGF-β和IL-6的共同诱导下分化为Th17，后者分泌IL-6、IL-17参与炎症反应和自身免疫性疾病[16]。本研究结果显示，野百合碱组大鼠肺组织中IL-17 mRNA及蛋白表达水平均显著升高，推测可能与野百合碱通过炎症反应产生大量的炎症因子如IL-6、$TGF-\beta_1$等，诱导$CD4^+$T淋巴细胞分化为Th17细胞，通过Th17细胞上调IL-17的表达有关。

本研究结果表明，黄芪多糖可改善肺动脉高压模型大鼠的mPAP及其肺动脉、心肌细胞重塑，下调肺组织中IL-17 mRNA及蛋白的表达，进而减缓大鼠肺动脉高压的发生、发展。黄芪多糖具有增强免疫作用，对特异性及非特异性免疫皆有促进作用。宋淑珍等[19]研究表明，黄芪多糖对体检健康者淋巴细胞亚群有调节作用：体检者服用黄芪多糖后T抑制淋巴细胞（$CD3^+$、$CD8^+$）水平降低，$CD4^+$T淋巴细胞、$CD4^+$和$CD8^+$T淋巴细胞比值

（$CD4^+/CD8^+$）较服药前明显升高，提示黄芪多糖通过降低T淋巴细胞抑制亚群水平及升高$CD4^+/CD8^+$来增加T细胞的杀伤作用。此外，动物实验研究结果也表明，黄芪多糖可以明显提升免疫功能低下小鼠的$CD4^+$T淋巴细胞数，促进Th1细胞因子IL-2、γ干扰素及Th2细胞因子IL-4的分泌，调控$CD4^+/CD8^+$[20]。此外，已有研究表明，黄芪多糖能降低IL-6、IL-10、TGF-β及IL-12等炎症因子的表达[21-22]。因此，笔者推测黄芪多糖还可能通过降低炎症因子的表达，抑制$CD4^+$T淋巴细胞向Th17细胞转化及促进其向Th1、Th2细胞转化，进而降低IL-17的表达，发挥对大鼠肺动脉高压的减缓作用，但这还需要进一步的研究。

综上所述，本研究通过野百合碱成功诱导建立了肺动脉高压大鼠模型，进一步通过腹腔注射黄芪多糖进行研究，表明黄芪多糖能降低野百合碱诱导的大鼠肺动脉高压、改善其肺动脉及心肌细胞的病理改变，推测其作用机制可能与下调肺动脉高压大鼠肺组织中IL-17 mRNA及蛋白的表达有关。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会，全国肺栓塞与肺血管病防治协作组，等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南：2021版[J].中华医学杂志，2021，101（1）：11-51.

[2] 樊勇，郝燕捷.免疫细胞在肺动脉高压发病机制中的研究进展[J].中国循环杂志，2018，33（3）：302-304.

[3] 范志茹，倪欣，单莉娅，等.肺动脉高压大鼠肺部炎症与$CD4^+$T淋巴细胞上Cx40、Cx43的相关性研究[J].中国免疫学杂志，2019，35（9）：1031-1035，1041.

[4] 王宏飞，张安臣，李飞飞，等. IL-17在低氧诱导肺动脉高压过程中的作用[J].华中科技大学学报（医学版），2013，42（3）：273-277.

[5] BATAH S S，ALDA M A，RODRIGUES LOPES ROSLINDO FIGUEIRA R，et al. *In situ* evidence of collagen Ⅴ and interleukin-6/interleukin-17 activation in vascular remodeling of experimental pulmonary hypertension[J]. Pathobiology，2020，87（6）：356-366.

[6] 蔡莉，朱江.黄芪多糖研究现状与进展[J].中国肿瘤临床，2007，34（15）：896-900.

[7] 李树颖，李科，秦雪梅，等.注射用黄芪多糖研究进展与二次开发思路[J].中国中药杂志，2019，44（13）：2736-2741.

[8] 韩聪，姜月华，李伟.黄芪-丹参药对改善高血压肾损害的研究进展[J].中国实验方剂学杂志，2019，25（12）：214-220.

[9] 李萍，何秀娟，张颖，等.黄芪多糖对细胞增殖及血管内皮细胞与白细胞粘附作用的影响[J].中国病理生理杂志，2004，20（9）：1677-1680.

[10] YUAN L B，HUA C Y，GAO S，et al. *Astragalus* polysaccharides attenuate monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats[J]. Am J Chin Med，2017，45（4）：773-789.

[11] AUYEUNG K K，HAN Q B，KO J K. *Astragalus membranaceus*：a review of its protection against inflammation and gastrointestinal cancers[J]. Am J Chin Med，2016，44（1）：1-22.

[12] HU Y J，CHI L，KUEBLER W M，et al. Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension[J]. Cells，2020，9（11）：2338.

[13] CRAWFORD M P，SINHA S，RENAVIKAR P S，et al. CD4 T cell-intrinsic role for the T helper 17 signature cytokine IL-17：effector resistance to immune suppression[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2020，117（32）：19408-19414.

[14] MASTON L D，JONES D T，GIERMAKOWSKA W，et al. Central role of T helper 17 cells in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2017，312（5）：L609-L624.

[15] 程筱涵，齐靖，白玉华，等.野百合碱诱导肺动脉高压模型的机制研究及潜在临床应用价值进展[J].中国医药导报，2020，17（27）：40-43.

[16] 邓凯，邹勇，廖志新，等.肺动脉高压大鼠肺组织中TGF-β_1和IL-6的表达水平及意义[J].新医学，2018，49（9）：633-637.

[17] MONGE C，LEÓN-VELARDE F. Physiological adaptation to high altitude：oxygen transport in mammals and birds[J]. Physiol Rev，1991，71（4）：1135-1172.

[18] JULIAN R J，CASTON L J，LEESON S. The effect of dietary sodium on right ventricular failure-induced ascites，gain and fat deposition in meat-type chickens[J]. Revue Can De Recherche Veterinaire，1992，56（3）：214-219.

[19] 宋淑珍，田亚平，汪德清，等.黄芪多糖对健康体检者淋巴细胞亚群的调节作用[J].中国临床康复，2005，9（11）：130-131.

[20] 曹肖琲.黄芪多糖对哮喘小鼠$CD4^+$T细胞作用的研究[D].长春：吉林大学，2014.

[21] 邓海鸥，林凯，黎映兰，等.黄芪多糖对老年早期糖尿病肾病者TNF-α、IL-6和免疫功能的影响[J].中药材，2014，37（4）：713-716.

[22] 李承德，周文宾，孙艳，等.黄芪多糖对哮喘大鼠Th17/Treg细胞因子及肺部炎症的影响[J].中国药理学通报，2013，29（9）：1275-1278.

（收稿日期：2021-08-29　修回日期：2021-10-14）
（编辑：舒安琴）