

· 专题论坛 ·

利舒康胶囊对模拟高原缺氧动物的保护作用研究

马慧萍, 张俊, 贾正平, 孟盼盼, 景临林, 王荣 (兰州总医院全军高原环境损伤防治重点实验室, 甘肃兰州 730050)

[摘要] **目的** 研究利舒康胶囊的抗缺氧活性及其对模拟高原缺氧大鼠脑组织的保护作用。**方法** 采用小鼠常压密闭缺氧耐受力实验和小鼠急性减压缺氧耐受力实验联合评价利舒康胶囊的抗缺氧活性;采用低压氧舱模拟海拔 8 000 m 高原环境,观察缺氧前后大鼠脑组织病理显微结构的改变,并测定其中能量代谢和抗氧化应激相关指标。**结果** 利舒康胶囊低、中、高剂量组均能有效延长常压密闭缺氧小鼠的存活时间($P < 0.01$),且存在剂量依赖性,其中,中、高剂量组明显优于红景天胶囊组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);利舒康胶囊低、中、高剂量组能够降低急性减压缺氧小鼠的死亡率($P < 0.01$),且具有剂量依赖性,其中,中、高剂量组的死亡率明显低于红景天胶囊组($P < 0.01$);低压氧舱模拟高原减压缺氧实验结果显示,与正常对照组相比,减压缺氧后大鼠脑组织出现病理性损伤,脑组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、乳酸(lactic acid, LD)含量和乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)活性显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GPX)活性均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而经利舒康胶囊预处理后,大鼠脑组织的病理损伤有所缓解,脑组织中MDA、NO含量均显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),中、高剂量组 H_2O_2 、LD含量及LDH活性显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),高剂量组SOD、CAT、GPX活性均显著升高($P < 0.05$)。**结论** 利舒康胶囊具有良好的抗高原缺氧活性,能够对模拟高原缺氧损伤大鼠起到保护作用,其机制可能与提高机体抗氧化能力,降低自由基损伤,缓解缺氧所致能量缺乏和代谢障碍有关。

[关键词] 利舒康胶囊;高原缺氧;脑组织;保护作用

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0255-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.014

Anti-hypoxia activity and its protective effects of Lishukang capsule on rat brain tissue at simulated high altitude hypoxia

MA Huiping, ZHANG Jun, JIA Zhengping, MENG Panpan, JING Linlin, WANG Rong (Lanzhou General Hospital Key Lab of PLA for Prevention and Treatment of Injuries induced by High Altitude, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective** To investigate anti-hypoxia activity and protective effects of Lishukang capsule on rat brain tissue at simulated high altitude hypoxia. **Methods** The anti-hypoxic activity of Lishukang capsule was evaluated with normobaric hypoxia test and acute hypobaric hypoxia test in mice. In addition, rats were exposed to large hypobaric hypoxia chamber stimulating 8 000 m altitude. The pathological changes of rat brain tissue before and after hypoxia were observed. The oxidative stress indicators and metabolism parameters in brain were measured. **Results** The low, medium and high Lishukang doses can effectively prolong the survival time of mice ($P < 0.01$) in the dose dependent manner. The medium and high Lishukang doses were significantly better than those of *Rhodiola rosea* capsules ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The low, medium, high Lishukang dose groups reduced the mortality of acute hypobaric hypoxia mice ($P < 0.01$) with dose dependent effects. The mice mortality in medium and high dose groups was lower than that of *Rhodiola rosea* group ($P < 0.01$). Compared with normal control group, the hypoxic model rats exhibited pathological injury in the brain tissue after exposure to hypobaric hypoxia stimulating 8 000 m altitude. The contents of MDA, H_2O_2 , NO, LD and LDH activity increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while the activities of SOD, CAT, GPX were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). After pretreatment with Lishukang capsule, the pathological damage of rat brain tissue was alleviated and the content of MDA, NO in the brain tissue was reduced ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of H_2O_2 , LD content and LDH activity in medium and high dose groups were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The activities of SOD, CAT and GPX in high dose group were significantly increased

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81571847, 81402848);甘肃省自然科学基金(1107RJZA100);军队医药卫生科研项目(CLZ11JA06)

[作者简介] 马慧萍, 博士, 主任药师, 研究方向: 高原药理学, Email: 1026573411@qq.com

[通讯作者] 张俊, 主任医师, 研究方向: 医院管理和新药研发, Tel: (0931) 8994024, Email: 404798020@qq.com

($P < 0.05$). **Conclusion** Lishukang capsule has good anti-hypoxia activity. It provides protective effect for the injuries induced by hypobaric hypoxia in rats. The mechanism may related to the improvement of antioxidant capability, reduction of free radical damage and amelioration of energy metabolism.

[Key words] Lishukang capsule; high altitude hypoxia; brain tissue; protective effect

藏药利舒康胶囊为国药准字(Z20025932)药品,是国家最早批准临床使用的传统中药复方制剂之一,由红景天、手掌参、甘青青兰、烈香杜鹃四味藏药辅以黄柏、甘草经提取加工而制成^[1]。具有抗缺氧、抗疲劳、增强体力等作用,主要用于防治高原缺氧引起的高原反应、高原适应不全、高原红细胞增多症、高原脑水肿、高原心脏病等症状。但其抗高原缺氧作用机制至今尚未完全阐明,本研究首先采用小鼠常压密闭缺氧耐受力实验和小鼠急性减压缺氧耐受力实验,从动物整体水平评价利舒康胶囊的抗缺氧活性,然后采用低压氧舱模拟海拔8 000 m高原环境,通过考察缺氧前后大鼠脑组织病理显微结构的改变及抗氧化应激、能量代谢相关生化指标的变化情况,初步探讨其抗高原缺氧作用机制,为临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 动物

常压密闭缺氧实验和急性减压缺氧实验采用SPF级雄性BALB/c小鼠,体重(20±2)g,实验动物许可证号:SCXK(甘)2013-0002;利舒康胶囊对模拟高原缺氧大鼠脑组织的保护作用实验采用SPF级雄性Wistar大鼠,体重(200±20)g,实验动物许可证号:SCXK(甘)2015-0002,均购自兰州大学动物实验中心,饲养于兰州总医院动物实验科。在恒温[(21~23)℃]、恒湿(45%~65%)、各12 h明暗周期的饲养室,用全价颗粒饲料喂养,实验动物自由进食和饮水。

1.2 药物与试剂

利舒康胶囊(原青海益欣药业有限公司,批号:20151204);红景天胶囊(原西藏军区红景天研制中心,批号:20140603);乳酸脱氢酶(LDH,批号:20161219)、考马斯亮蓝法蛋白(批号:20161203)、BCA法蛋白(批号:20161212)、乳酸(LD,批号:20170106)、过氧化氢(H₂O₂,批号:20161219)、过氧化氢酶(CAT,批号:20161220)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX,批号:20161220)、总超氧化物歧化酶(T-SOD,批号:20161221)、一氧化氮(NO,批号:20161216)、一氧化氮合酶(NOS,批号:20161219)试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供;甲醛(分

析纯,成都金山化学试剂有限公司)。

1.3 仪器

FLYDWC50-IIA型低压低氧动物实验舱(中航工业贵州风雷航空军械有限责任公司);IMS-20制冰机(常熟雪科电器有限公司);水浴锅(上海医疗器械七厂);冷冻高速离心机(德国赫利氏公司);SpectraMax i3全自动荧光酶标仪(Molecular Devices公司);Vortex涡旋仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);DK-8A型电热恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司)。

2 方法

2.1 小鼠常压密闭缺氧耐受力实验

将SPF级雄性BALB/c小鼠(18~22 g)随机分为5组:缺氧模型组,红景天胶囊组,利舒康胶囊低、中、高剂量组,每组10只。其中,红景天胶囊组剂量为400 mg/kg,利舒康胶囊3个组剂量分别为400、600、800 mg/kg,灌胃给药7 d,缺氧模型组给予注射用水,在第7天灌胃50 min后,将小鼠放入250 ml广口瓶中(瓶中事先放入5 g钠石灰,用于吸收二氧化碳和水,并在瓶底放入适量滤纸吸取尿液和粪便),在瓶口涂抹凡士林将瓶口密闭,随后开始计时,当小鼠呼吸停止时结束计时,记录小鼠在密闭实验瓶中的存活时间,计算存活时间和延长率。

2.2 小鼠急性减压缺氧耐受力实验

取SPF级雄性BALB/c小鼠50只,随机分为5组:缺氧模型组,红景天胶囊组,利舒康低、中、高剂量组,每组10只。其中,红景天胶囊组剂量为400 mg/kg,利舒康胶囊组剂量分别为400、600、800 mg/kg,灌胃给药7 d,缺氧模型组给予注射用水,在第7天灌胃50 min后,将小鼠放入小型低压低氧动物实验舱,以20 m/s速度上升至海拔10 000 m高度,观察小鼠1 h内死亡量,计算存活率。

2.3 大鼠减压缺氧实验

取SPF级雄性Wistar大鼠60只,随机分为6组:正常对照组,缺氧模型组,红景天胶囊组,利舒康胶囊低、中、高剂量组,每组10只。通过种属间等效剂量折算表,将“2.1”和“2.2”项下方法确定的小鼠给药剂量换算为大鼠给药剂量,红景天胶囊折算为

280 mg/kg,利舒康低、中、高剂量分别为 280、420、560 mg/kg。大鼠灌胃给药 7 d(正常对照组和缺氧模型组给予注射用水),在第 7 天灌胃 50 min 后,除正常对照组大鼠外,其余均放入大型低压低氧动物实验舱,设置条件为:上升速度 10 m/s,下降速度 20 m/s,海拔高度 8 000 m,维持 12 h,期间大鼠自由进食和饮水,12 h 后打开舱门,取出大鼠,迅速处死,摘取脑组织。其中 2 只大鼠脑组织固定于 10% 甲醛溶液中,48 h 后,脑组织从脑视交叉后切取 0.3 cm 厚的脑片,样品送至兰州总医院病理科进行石蜡包埋、组织切片、HE 染色,光学显微镜下观察脑组织皮层区域细胞形态。剩余 8 只大鼠脑组织在冰生理盐水中洗 3 次,清除残血,用滤纸吸干,制成 10% 组织匀浆液。将处理好的组织匀浆液,在 4 °C 下以 3 500 r/min 离心 10 min,离心结束后取出组织匀浆,小心吸取上清液,分装后在 -80 °C 保存。按照试剂盒的说明书操作,进行各项生化指标的检测。

2.4 数据处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析。实验数据均以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料以率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验,其余组间比较采用单因素方差 (ANOVA) 分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 利舒康胶囊对常压密闭缺氧小鼠存活时间的影响

与缺氧模型组比较,利舒康胶囊低、中、高 3 个剂量组均能显著延长常压密闭缺氧小鼠的存活时间 ($P < 0.01$),延长率分别为 16.91%、22.02% 和 38.16%,其中,中、高剂量组缺氧小鼠的存活时间较红景天胶囊组明显延长 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且呈现剂量依赖性,见表 1。

3.2 利舒康胶囊对急性减压缺氧小鼠存活率的影响

与缺氧模型组比较,利舒康胶囊 3 个剂量组均能明显延长急性减压密闭缺氧小鼠的存活率,1 h 内的存活率分别为 40%、50%、60% ($P < 0.01$),明显高于红景天胶囊组 ($P < 0.01$),且呈现剂量依赖性,见表 2。

3.3 利舒康胶囊对减压缺氧大鼠脑组织显微结构的影响

光镜下观察 HE 染色结果(图 1),正常对照组大鼠脑组织结构正常,细胞形态完好,血管清晰可

表 1 利舒康胶囊对常压密闭缺氧小鼠存活时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	给药剂量 (mg/kg)	存活时间 (t/min)	延长率 (%)
缺氧模型组	—	32.29 ± 2.22	—
红景天胶囊组	400	36.99 ± 2.89**	12.70
低剂量组	400	38.50 ± 3.42**	16.91
中剂量组	600	41.41 ± 4.50**#	22.02
高剂量组	800	44.61 ± 4.36**##	38.16

** $P < 0.01$,与缺氧模型组比较;# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,与红景天胶囊组比较

表 2 利舒康胶囊对急性减压缺氧小鼠存活率的影响 ($n=8$)

组别	给药剂量 (mg/kg)	存活数 (只)	存活率 (%)
缺氧模型组	—	0	0
红景天胶囊组	400	3	30**
低剂量组	400	4	40**##
中剂量组	600	5	50**##
高剂量组	800	6	60**##

** $P < 0.01$,与缺氧模型组比较;## $P < 0.01$,与红景天胶囊组比较

见;缺氧模型组大鼠脑组织部分细胞空泡、水肿,细胞核固缩,血管周围间隙明显扩大;红景天胶囊组大鼠脑组织部分细胞核固缩,细胞周围有少量空泡,血管周围间隙扩大;利舒康胶囊低剂量组脑组织部分细胞水肿,细胞周围空泡明显;利舒康胶囊中剂量组脑组织细胞周围空泡明显,部分细胞水肿;利舒康胶囊高剂量组脑组织大部分细胞形态较好,细胞排列整齐,少量细胞有水肿现象。

3.4 利舒康胶囊对减压缺氧大鼠脑组织 MDA、H₂O₂、NO 含量的影响

与正常对照组相比,缺氧模型组大鼠脑组织中 MDA、H₂O₂、NO 含量均显著升高 ($P < 0.01$)。与缺氧模型组相比,利舒康胶囊低、中、高剂量 3 个剂量组大鼠脑组织中 MDA、NO 含量均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且呈剂量依赖性;中、高剂量组大鼠脑组织中 H₂O₂ 含量显著下降 ($P < 0.05$)。红景天胶囊组 MDA、H₂O₂、NO 含量与缺氧模型组相比,均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。详见表 3。

3.5 利舒康胶囊对减压缺氧大鼠脑组织 SOD、CAT 和 GPX 活性的影响

与正常对照组相比,缺氧模型组大鼠脑组织中 SOD、CAT、GPX 活性均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P <$

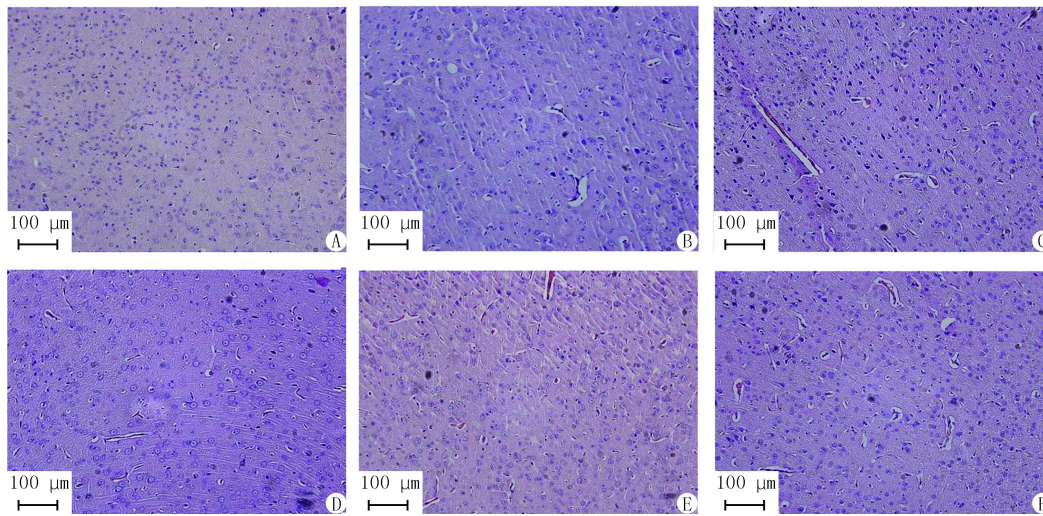


图1 利舒康对减压缺氧大鼠脑组织皮层 HE 染色结果($\times 200, n=2$)

A.正常对照组;B.缺氧模型组;C.红景天胶囊组;D.利舒康胶囊低剂量组;
E.利舒康胶囊中剂量组;F.利舒康胶囊高剂量组

表3 利舒康胶囊对减压缺氧大鼠脑组织 MDA 和 H_2O_2 含量的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 (mg/kg)	MDA (mmol/g prot)	H_2O_2 (mmol/g prot)	NO ($\mu\text{mol/g prot}$)
正常对照组	—	0.52 ± 0.13	4.85 ± 1.06	6.36 ± 1.01
缺氧模型组	—	$0.74 \pm 0.10^{\#}$	$7.00 \pm 0.99^{\#}$	$9.12 \pm 0.46^{\#}$
红景天胶囊组	280	$0.65 \pm 0.11^{**}$	$4.67 \pm 1.24^*$	$5.45 \pm 1.33^{**}$
低剂量组	280	$0.61 \pm 0.10^*$	6.52 ± 1.21	$6.27 \pm 1.29^{**}$
中剂量组	420	$0.58 \pm 0.07^*$	$6.10 \pm 1.17^*$	$5.71 \pm 1.86^{**}$
高剂量组	560	$0.54 \pm 0.08^*$	$5.39 \pm 0.96^*$	$3.96 \pm 0.34^{**}$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与缺氧模型组比较; # $P < 0.01$, 与正常对照组比较

0.01)。与缺氧模型组相比,利舒康胶囊低、中、高3个剂量组大鼠脑组织中 SOD、CAT、GPX 活性均有所上升,且呈剂量依赖性,其中高剂量组升高较为显著($P < 0.05$)。红景天胶囊组 GPX 活性较缺氧模型组显著上升($P < 0.01$),SOD、CAT 活性虽有所上升但无显著性变化($P > 0.05$)。详见表4。

3.6 利舒康胶囊对减压缺氧大鼠脑组织 LD 含量和 LDH 活性的影响

与正常对照组相比,缺氧模型组大鼠脑组织中 LD 含量和 LDH 活性均显著升高($P < 0.05$, $P <$

0.01)。与缺氧模型组相比,利舒康胶囊中、高剂量组大鼠脑组织中 LD 含量、LDH 活性均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。红景天胶囊组 LD 含量、LDH 活性与缺氧模型组相比,下降具有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。详见表5。

4 讨论

判断一个药物是否具有抗高原缺氧活性,最公认的方法是采用小鼠常压密闭缺氧耐受力实验和急性减压缺氧耐受力实验相结合的方法,通过分别观

表4 利舒康胶囊对减压缺氧大鼠脑组织 SOD、CAT 和 GPX 活性的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 (mg/kg)	SOD (U/mg prot)	CAT (U/mg prot)	GPX (U/mg prot)
正常对照组	—	286.12 ± 14.73	0.38 ± 0.08	42.28 ± 3.65
缺氧模型组	—	$236.20 \pm 19.72^{\#}$	$0.27 \pm 0.08^{\#}$	$30.65 \pm 4.85^{\#}$
红景天胶囊组	280	273.41 ± 19.48	0.33 ± 0.05	$45.35 \pm 3.88^{**}$
低剂量组	280	249.05 ± 25.95	0.29 ± 0.06	32.02 ± 7.06
中剂量组	420	252.11 ± 22.44	0.34 ± 0.06	37.33 ± 2.88
高剂量组	560	$261.52 \pm 21.72^*$	$0.38 \pm 0.09^*$	$42.34 \pm 5.30^*$

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与缺氧模型组比较; # $P < 0.05$, # $P < 0.01$, 与正常对照组比较

**表5 利舒康胶囊对减压缺氧大鼠
脑组织 LD 含量和 LDH 活性的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)**

组别	剂量 (mg/kg)	LD (mmol/g prot)	LDH (U/g prot)
正常对照组	—	0.34±0.06	8 835.184±323.62
缺氧模型组	—	0.42±0.05 [#]	10 703.04±263.87 [#]
红景天胶囊组	280	0.31±0.07 [*]	8 100.13±371.22 ^{**}
低剂量组	280	0.39±0.03	11 585.06±299.64 ^{**}
中剂量组	420	0.35±0.02 [*]	10 385.6±302.82 [*]
高剂量组	560	0.31±0.05 ^{**}	8 573.33±382.35 ^{**}

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与缺氧模型组比较; # $P < 0.05$,
$P < 0.01$, 与正常对照组比较

察药物能否延长常压密闭缺氧小鼠的存活时间、降低急性减压缺氧小鼠的死亡率,评价药物的抗高原缺氧能力^[2]。本实验结果显示,利舒康胶囊能明显延长小鼠在常压密闭条件下的存活时间,降低小鼠在急性缺氧条件下的死亡率,且呈剂量依赖性,说明利舒康胶囊具有良好的抗高原缺氧活性。

高原地势高,空气稀薄,当机体从平原急速进入高原地区时,伴随着摄氧不足和组织供氧的减少,导致组织代谢障碍和各系统功能紊乱,从而对机体的组织、器官造成损害^[3]。大脑是机体主要的耗氧器官,因而对脑组织的损伤也最为严重^[4]。组织病理学变化情况显示,缺氧模型组大鼠脑组织细胞形态发生明显变化,部分细胞空泡、水肿,细胞核固缩;利舒康胶囊高剂量组脑组织大部分细胞形态较好,排列较为整齐,水肿程度明显减轻,说明利舒康胶囊对减压缺氧大鼠脑组织的形态结构具有保护作用。

高原低压性缺氧干扰了机体正常的氧化反应,活性氧(ROS)大量产生,主要包括超氧阴离子自由基(O_2^-)、羟自由基($\cdot OH$)、 H_2O_2 、NO等^[5,6]。大量 ROS 可氧化 DNA 及细胞膜上的脂质、组织中的蛋白质以及糖类成分,加重脂质过氧化反应,使脂质过氧化产物(MDA)升高,从而导致氧化性损伤^[7]。SOD、CAT 和 GPX 是机体清除自由基的主要酶,是机体防御 ROS 损伤的第一道屏障。SOD 在机体内可以特异性清除 O_2^- ,并使 O_2^- 进一步转变成破坏力相对较低的 H_2O_2 ,另 2 种抗氧化酶 CAT 和 GPX 可以迅速消除 H_2O_2 ,减轻甚至阻断脂质过氧化作用,使机体免受 H_2O_2 的侵害^[7,8]。它们共同起到细胞内的抗氧化作用,保持机体内自由基的平衡,维持细胞膜的结构,确保细胞功能的完整。实验结果显示,利舒康胶囊能明显降低脑组织中 MDA、 H_2O_2 和 NO 含量,提高 SOD、CAT 和 GPX 的活性,说明利舒康胶囊可影响减压缺氧大鼠的自由基代谢,降低脑组织的氧化性损伤,提高抗氧化酶的活性,具有良

好的抗氧化应激作用。

同时,为弥补因缺氧导致的能量缺乏,糖酵解作用代偿性地加强,并成为主要的供能途径,从而使得机体内 LD 大量蓄积,造成代谢性酸中毒,而 LDH 可促使机体中 LD 脱去氢离子生成丙酮酸,提高组织对 LD 的代谢能力,维持缺氧状态下能量的供应^[9]。实验结果显示,利舒康胶囊能明显降低 LD 含量和 LDH 活性,说明利舒康胶囊能缓解缺氧所致能量缺乏和代谢障碍。

综上所述,常压密闭缺氧耐受力实验和急性减压缺氧耐受力实验结果表明,利舒康胶囊具有良好的抗高原缺氧活性,其活性优于红景天胶囊,且具有剂量依赖性。利舒康胶囊对模拟高原急性减压缺氧造成的损伤具有明显的缓解作用,可保持脑组织细胞结构的完整性,减轻水肿;并能提高机体抗氧化能力,减轻自由基损伤;可促进细胞无氧酵解,提高乳酸代谢转化,缓解缺氧所致的能量缺乏和代谢障碍。

【参考文献】

- [1] 郭晓敏,程捷恺,张明,等. UHPLC/MSn 质谱树技术与 Q/TOF 联用在利舒康胶囊成分鉴定中的应用[J]. 中草药, 2017, 48(10):1944-1956.
- [2] Ma HP, Fan PC, Jing LL, et al. Anti-hypoxic activity at simulated high altitude was isolated in petroleum ether extract of Saussurea involucreta[J]. J. Ethnopharmacol, 2011, 137(3): 1510-1515.
- [3] Maiti P, Singh SB, Sharma AK, et al. Hypobaric hypoxia induces oxidative stress in rat brain[J]. Neurochem Int, 2006, 49(8):709-716.
- [4] 景临林,马慧萍,樊鹏程,等. 氮氧自由基对高原缺氧小鼠脑组织中缺氧和凋亡蛋白的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(22):1986-1988.
- [5] Maity C, Lahiri P, Adak A, et al. Hypobaric-hypoxia induces alteration in microbes and microbes-associated enzyme profile in rat colonic samples[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(10): 869-873.
- [6] 马慧萍,焦阳,高荣敏,等. 大苞雪莲乙醇提取物对模拟高原缺氧小鼠生化指标的影响[J]. 中药材, 2014, 37(1):103-106.
- [7] Qian J, Jiang F, Wang B, et al. Ophiopogonin D prevents H_2O_2 -induced injury in primary human umbilical vein endothelial cells[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(2):438-445.
- [8] Shen ZB, Yin YQ, Tang CP, et al. Pharmacodynamic screening and simulation study of anti-hypoxia active fraction of Xiangdan injection[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 127(1):103-107.
- [9] Bailey DM, Bärtsch P, Knauth M, et al. Emerging concepts in acute mountain sickness and high-altitude cerebral edema: from the molecular to the morphological[J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(22):3583-3594.

[收稿日期] 2017-09-14 [修回日期] 2018-01-24

[专栏编辑] 李睿旻