

· 专题论坛 ·

模拟高原缺氧环境对大鼠心、脑组织损伤的研究

武柠子^{1,2}, 马慧萍², 王 昕², 何 蕾², 景临林², 贾正平^{1,2} (1. 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 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** 采用大型低压低氧动物实验舱模拟海拔 6 000 m 低氧低温环境, 探讨不同暴露时间对大鼠心、脑组织损伤的程度, 为建立大鼠急性高原病模型及其相关机制研究奠定基础。**方法** 32 只健康雄性 Wistar 大鼠随机分为正常对照组及低氧低温 1、3、5 d 组, 每组 8 只。正常对照组大鼠饲养于当地海拔高度(1 500 m), 不予处理; 其余 3 组根据不同暴露时间置于低压氧舱模拟海拔 6 000 m 高原进行低氧低温处理。HE 染色观察心、脑组织病理改变, 并检测相关生化指标的变化, 评价不同暴露时间对大鼠心、脑组织的损伤情况。**结果** HE 染色结果显示, 低氧低温引起大鼠心、脑组织不同程度的损伤, 其中心肌组织在上述实验条件下随暴露时间的延长损伤加重, 而脑组织在 3 d 时损伤最为严重; 与正常对照组相比, 各组心肌组织丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量、乳酸(lactid acid, LD)含量随时间延长而明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)含量、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)、 $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase 活力随时间延长而明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 脑组织 MDA 含量在 1 d 及 3 d 时有显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), LD 含量随时间延长而明显升高($P < 0.05$), GSH 含量、T-SOD 及 $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATP 酶活力仅在 3 d 时降低最为明显($P < 0.05$)。 **结论** 模拟海拔 6 000 m 高原环境对大鼠心、脑组织造成明显损伤, 且损伤程度与暴露于低氧低温的时间有关, 机体抗氧化能力降低、自由基增加和能量代谢障碍是导致其损伤的重要因素。

[关键词] 低氧低温; 急性高原病; 氧化应激

[中图分类号] R135.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0250-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.013

Study on myocardium and brain damage in rats by simulating high altitude

WU Ningzi^{1,2}, MA HuiPing², WANG Xin², HE Lei², JING Linlin², JIA ZhengPing^{1,2} (1. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Lanzhou General Hospital Key Lab of PLA for Prevention and Treatment of Injuries induced by High Altitude, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of hypoxia with cold on the heart and brain damage in rats by simulating 6 000 m high altitude at different exposure time, established a rat model of acute mountain sickness for the related mechanism studies. **Methods** 32 healthy male Wistar rats were randomly divided into normal control group, hypoxia with cold 1 d, 3 d and 5 d group, 8 rats in each group. The normal control group was kept in the plain environment (1 500 m) without any treatment. The other three groups were placed in large hypobaric hypoxia chamber to simulate 6 000 m altitude with different exposed times. HE staining was used to observe the pathological changes of heart and brain tissue. The changes of biochemical indexes were measured to evaluate the damage of heart and brain tissue at different hypoxia times. **Results** HE staining showed that hypoxia with cold induced rat heart and brain damage with different degrees. The myocardial tissue damage was increased with exposure time. The most serious brain damage happened in day 3. Compared with the normal control group, the content of MDA and LD in the myocardial tissue of hypoxia rats were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) with prolonged time, while the contents of GSH, T-SOD and the activity of $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase were reduced ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The content of MDA in brain tissue was significantly increased at day 1 and day 3 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). LD content was significantly increased ($P < 0.05$) with time. The content of GSH, the activity of T-SOD and $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase were significantly reduced in day 3 ($P < 0.05$). **Conclusion** Simulating an altitude of 6 000 m caused obvious damage on the heart and brain tissues of rats. The degree of damage was related to the exposure time to hypoxia with cold. The decrease of body's antioxidant capacity, the increase of free radicals and energy metabolism disorders are important factors leading to heart and brain injury.

[基金项目] 国家自然科学基金(81571847、81202458); 甘肃省自然科学基金(145RJZA089); 全军医药卫生科研基金(CLZ14JA01)

[作者简介] 武柠子, 硕士研究生, Email: 2431792957@qq.com

[通讯作者] 贾正平, 主任药师、博士生导师, 研究方向: 临床药学和新药研发, Tel: (0931)8994652, Email: mahuingcxr@aliyun.com

[Key words] hypoxia with cold; acute mountain sickness (AMS); oxidative stress

高原一般是指海拔 3 000 m 以上地区,我国约有 26.8% 的地区处于海拔 3 000 m 以上^[1]。近年来随着经济的发展和人民生活水平的提高,越来越多的人选择到高原地区旅游,当人从平原地区急进到高海拔地区或从低海拔地区急进到更高海拔地区时,氧分压下降,由于血氧饱和度迅速降低,引起各组织器官缺氧,从而引发一系列生理和病理改变^[2],如高原脑水肿 (high altitude cerebral edema, HACE)、高原肺水肿 (high altitude pulmonary edema, HAPE) 和高原心脏病 (high altitude heart disease, HAHD) 等急性高原病^[3] (acute mountain sickness, AMS),因此对于 AMS 的研究也越来越受到人们的重视。本实验通过采用大型低压低氧动物实验舱模拟海拔 6 000 m 高原低氧低温环境,观察暴露于上述环境不同时间的大鼠心、脑组织的病理改变以及相关生化指标的变化,以探讨低氧低温暴露时间对大鼠心、脑组织损伤的影响,为建立大鼠 AMS 模型及其相关机制研究奠定基础。

1 材料

1.1 主要仪器

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), ASP-200S 自动脱水机、M398419 自动切片机、EG1150H 自动包埋机 (德国 Leica 有限公司), BX51 荧光倒置显微镜 (日本 Olympus 有限公司), SpectraMax i3 全自动荧光酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司)。

1.2 实验试剂

0.9% 氯化钠溶液 (安徽双鹤药业有限责任公司, 批号: 141209XT), 肝素钠 (江苏万邦生化医药股份有限公司, 批号: 1301116), 甲醛溶液 (分析纯, 上海中秦化学试剂有限公司, 批号: 20130917), 10% 水合氯醛溶液 (解放军第一医院, 批号: 20150728), BCA 法蛋白测试盒 (批号: 20151013), 考马斯亮蓝法蛋白测试盒 (批号: 20151106), MDA 测试盒 (批号: 20151013), T-SOD 测试盒 (批号: 20151010), GSH 测试盒 (批号: 20151105), LD 测试盒 (批号: 20151104), $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力测试盒 (批号: 20150627), 以上试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 实验动物

SPF 级 Wistar 雄性大鼠 32 只, 体重 180 ~ 220 g, 购自兰州总医院动物实验科, 实验动物合格证号: SCXX (军) 2012-0020。

2 方法

2.1 实验分组和处理

32 只 SPF 级 Wistar 健康雄性大鼠适应性饲养 3 d 后随机分成正常对照组与低氧低温 1、3、5 d 组, 共 4 组, 每组 8 只。正常对照组不予任何处理, 饲养于当地海拔高度 (1 500 m), 自由进食和饮水; 低氧低温各组按不同缺氧时间置于大型低压低氧动物实验舱中, 以 10 m/s 速度减压上升至 6 000 m 海拔, 分别缺氧处理 1、3、5 d, 并调整动物舱温度为 12 °C (8:00 至 20:00) / 2 °C (20:00 至次日 8:00), 低氧低温暴露相应时间完成后, 以 20 m/s 的速度将氧舱海拔降至 4 000 m, 完成取材。

2.2 心肌组织和脑组织病理观察

各组大鼠用 10% 水合氯醛溶液 (0.3 ml/200 g) 腹腔注射麻醉, 每组 2 只, 解剖大鼠, 完整取出心肌组织和脑组织, 立即用 0.9% 氯化钠溶液清洗除去血污黏液, 固定于 10% 中性甲醛溶液中, 固定 48 h 后, 心肌组织切取左心室部位, 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, 光学显微镜下观察心肌组织左心室部位和脑组织海马区域细胞形态。

2.3 生化指标测定

取大鼠心肌组织、脑组织标本, 每组 8 只, 准确称取各组织重量后, 按重量 (g) : 体积 (ml) = 1 : 9 加入 9 倍的生理盐水制成组织匀浆, 3 500 r/min, 4 °C 离心 10 min, 取上清液分装后保存于 -80 °C 待测。按照南京建成生物工程研究所试剂盒说明书进行测定。心肌组织和脑组织测定的生化指标包括总超氧化物歧化酶 (total superoxide dismutase, T-SOD) 活性、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量、还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH) 含量、乳酸 (lactid acid, LD) 含量、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力。

2.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。实验数据均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析和 LSD 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验标准, $P < 0.05$ 为显著性差异。

3 结果

3.1 大鼠心肌组织病理结构观察

如图 1 所示, 正常对照组大鼠心肌组织结构完

整,心肌细胞、肌纤维排列整齐、连续、紧密,细胞核清晰可见;与正常对照组比较,心肌组织损伤随低氧低温时间延长而逐渐加重,低氧低温1 d组大鼠心肌细胞排列出现紊乱;低氧低温3 d、5 d组心肌细胞紊乱较低氧低温1 d组严重,且肌纤维界限模糊,有炎症细胞浸润。

3.2 大鼠脑组织病理结构观察

如图2所示,正常对照组大鼠脑组织结构完整,海马区神经元细胞排列整齐;与正常对照组比较,缺氧1 d组大鼠脑组织海马区神经元排列出现紊乱,缺氧3 d组大鼠脑组织神经元细胞减少,血管扩张,血管、神经细胞周围间隙增大,缺氧5 d组大鼠脑组

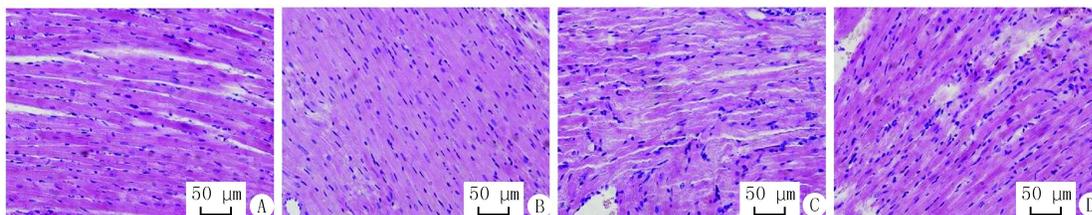


图1 各组大鼠心肌组织 HE 染色结果(HE×400, n=2)

A.正常对照组;B.低氧低温1 d组;C.低氧低温3 d组;D.低氧低温5 d组

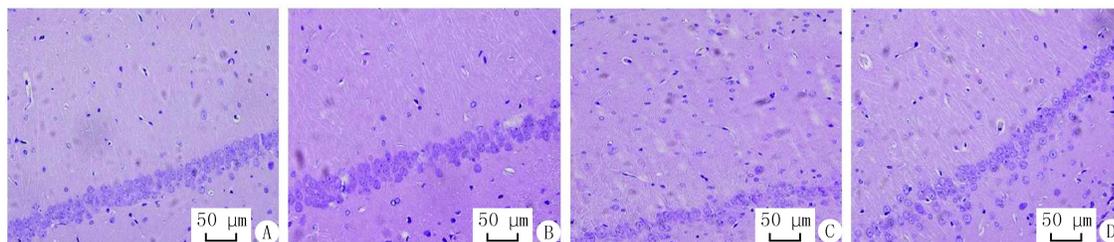


图2 各组大鼠脑组织海马 HE 染色结果(HE×400, n=2)

A.正常对照组;B.低氧低温1 d组;C.低氧低温3 d组;D.低氧低温5 d组

织损伤程度较缺氧3 d组缓和。

3.3 暴露低氧低温不同时间对大鼠心、脑组织氧化应激相关指标的影响

与正常对照组相比,各低氧低温组大鼠心肌组织MDA含量均显著升高($P < 0.01$),且随时间延长而增加;T-SOD活力与GSH含量随时间延长而降低,且差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。脑组织MDA含量在低氧低温暴露1 d、3 d时显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),在3 d时达到最高,5 d组MDA含量无明显变化($P > 0.05$),且相比3 d组存在明显降低($P < 0.05$);T-SOD及GSH水平均有所降低,但仅3 d组T-SOD活力的降低具有显著性差异($P < 0.05$),3 d、5 d组GSH含量均明显降

低($P < 0.05$),且在3 d时达到最低。结果见表1。

3.4 暴露低氧低温不同时间对大鼠心、脑组织LD及Na⁺-K⁺-ATP酶活力的影响

与正常对照组相比,各低氧低温组大鼠心肌组织LD含量在暴露3 d及5 d时显著升高($P < 0.05$),且随时间延长而增加;Na⁺-K⁺-ATP酶活力均明显降低($P < 0.05$),且随时间的延长而降低。各低氧低温组大鼠脑组织LD含量明显升高($P < 0.05$),但各组间并无统计学差异;Na⁺-K⁺-ATP酶活力降低,且仅在3 d时与正常对照组、低氧低温1 d组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见表2。

表1 大鼠心、脑组织MDA、T-SOD、GSH变化(n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	MDA含量(nmol/mg prot)		T-SOD活力(U/mg prot)		GSH含量(mg/g prot)	
	心肌组织	脑组织	心肌组织	脑组织	心肌组织	脑组织
正常对照组	0.83±0.14	2.33±0.34	168.10±9.35	245.13±16.15	10.94±1.52	19.99±2.31
低氧低温1 d组	1.47±0.09**	3.02±0.04*	143.51±14.50*	236.83±6.28	4.43±0.16**	19.34±2.86
低氧低温3 d组	1.71±0.07**	3.32±0.24**	142.50±11.32**	212.14±8.02*#	4.10±0.62**	15.71±0.47*#
低氧低温5 d组	1.78±0.18**	2.46±0.11# [△]	143.46±11.90**	235.43±10.08 [△]	4.05±0.11**#	17.42±1.56* [△]

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$,与正常对照组比较;# $P < 0.05$,## $P < 0.01$,与低氧低温1 d组比较;[△] $P < 0.05$,与低氧低温3 d组比较

表2 大鼠心、脑组织 LD 含量、Na⁺-K⁺-ATP 酶活力变化 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

组别	LD 含量 (mmol/g prot)		Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶活力 (U/mg prot)	
	心肌组织	脑组织	心肌组织	脑组织
正常对照组	0.41±0.02	0.47±0.05	2.19±0.10	3.14±0.32
低氧低温 1 d 组	0.40±0.04	0.59±0.04*	1.91±0.08*	3.04±0.27
低氧低温 3 d 组	0.44±0.02*	0.56±0.06*	1.87±0.11*	1.74±0.77*#
低氧低温 5 d 组	0.48±0.01*△	0.56±0.04*	1.83±0.09*	2.88±0.42

* P<0.05,与正常对照组比较;# P<0.05,与低氧低温 1 d 组比较;△ P<0.05,与低氧低温 3 d 组比较

4 讨论

高原低压性缺氧是引起 AMS 的一个重要因素,此外,高原寒冷、紫外线辐射、空气干燥、气候多变等环境因素是引发 AMS 的主要因素^[4],其中低压性缺氧和寒冷是建立 AMS 模型的两个关键因素^[5]。有报道表明,缺氧寒冷复合损伤可引起大鼠肺动脉压明显升高,从而导致高原肺水肿^[6];另有报道表明,缺氧寒冷复合损伤可导致机体 AQP5 的升高,在观察脑神经细胞中 AQP5 变化时发现其是诱发脑水肿的关键^[7],进而推测缺氧寒冷可诱导高原脑水肿。目前有关 AMS 模型的建立大多是通过单纯缺氧造成的,很少结合寒冷这一主要诱因,且尚未有人对缺氧寒冷复合损伤的建模条件进行系统研究^[8,9]。本实验模拟海拔 6 000 m 高原环境,通过缺氧寒冷复合损伤来探究暴露不同时间点对大鼠心、脑组织的损伤程度,从而为建立大鼠急性高原缺氧模型和研究 AMS 相关机制奠定基础。

当机体暴露于高原低压低氧条件下时,脑和心脏作为需氧量较大的组织器官,对环境中氧分压的改变十分敏感^[10,11],故而造成的损伤也较为明显,若同时暴露于高原低氧低温环境则损伤会更为严重。本实验 HE 染色结果表明心肌组织损伤随暴露于低氧低温时间的延长而加重,心肌细胞排列出现紊乱,肌纤维界限模糊,有炎症细胞浸润;脑组织在暴露 3 d 损伤最为严重,海马区神经元减少、排列紊乱、疏松,血管扩张,血管、神经细胞周围间隙增大,说明大鼠从当地海拔急进到海拔 6 000 m 高度时,心肌组织和脑组织均出现明显损伤,其中心肌组织暴露 5 d 时损伤较为严重,脑组织暴露 3 d 时损伤较为严重。

AMS 发病机制复杂,近年来有关氧化应激在 AMS 发生中的作用受到越来越多的关注。氧化应激是指机体氧化与抗氧化作用失衡,产生大量氧化中间产物,如自由基等^[12]。正常生理情况下,机体产生的少量自由基可以被抗氧化酶清除,但当机体缺氧时,体内氧自由基急剧增加,从而攻击生物膜,

使其中的多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化链反应,产生大量 MDA,对机体组织产生损害。MDA 升高在细胞生物氧化代谢紊乱中起激发作用,是反映氧化损伤程度最简单、最可靠的指标之一^[13];SOD 是清除 ROS 的第一道防线^[14],是人体防御内、外环境中超氧离子损伤的一种重要抗氧化酶,具有保护细胞免受氧自由基攻击的作用;GSH 是体内另一类自由基清除剂,可直接清除自由基并保护生物分子免于自由基攻击^[15]。本研究显示,各低氧低温组大鼠心肌组织和脑组织 MDA 含量均增加,随暴露于低氧低温时间的延长心肌组织 MDA 含量逐渐增加,而脑组织在 3 d 时 MDA 含量达到最高峰;各低氧低温组大鼠心肌组织和脑组织 T-SOD 活力和 GSH 含量均下降,随暴露时间的延长心肌组织 T-SOD 活力和 GSH 含量下降,脑组织 T-SOD 活力和 GSH 含量在 3 d 时下降有显著性差异,表明在急进至 6 000 m 海拔时,机体因缺氧而累积了大量的自由基,发生脂质过氧化反应,产生大量 MDA,此时机体自身抗氧化系统发挥效应,因而消耗了大量的 SOD 和 GSH,而当损伤严重时,机体自身防御体系出现故障,氧化/抗氧化系统平衡受到破坏,造成自由基的进一步累积,从而加重损伤。但本研究还显示心肌组织损伤随暴露时间的延长逐渐加重,而脑组织损伤随暴露时间延长在 3 d 时达到高峰,5 d 时有所缓解,这与之前本课题组报道的关于建立小鼠低压低氧模型的初探结果一致,推测可能是缺氧损伤与机体防卫机制之间对抗的结果^[16]。此外,本研究同时表明,各低氧低温组大鼠心、脑组织由于 ATP 合成减少,酶活力下降,因此能量的供应主要通过糖酵解途径提供^[17,18],当糖酵解反应增强时,LD 含量显著升高,且随暴露时间延长而增加,维持缺氧状态下能量的供应。

综上所述,本研究主要从病理学观察、氧化/抗氧化系统以及能量代谢 3 个方面探讨急进海拔 6 000 m 高原对大鼠心、脑组织损伤的影响,并对其机制进行了初步探讨,结果表明可能与机体氧化应激反应和能量代谢障碍有关,且损伤程度与低氧低

温暴露时间有关,随暴露时间的延长,心肌组织损伤程度加重,但脑组织在暴露 3 d 时损伤最为严重,这可能是缺氧损伤与机体防卫机制之间相互对抗的结果,其具体的机制还需要进一步探究。

【参考文献】

- [1] Luo Y, Yang X, Gao Y. Strategies for the Prevention of acute mountain sickness and treatment for large groups making a rapid ascent in China[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 169(2): 97-100.
- [2] Luks AM, Swenson ER, Bartsch P. Acute high-altitude sickness[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143): 160096.
- [3] Bultas J. Mountain sickness[J]. *Cas Lek Cesk*, 2015, 154(6): 280-286.
- [4] Boggild AK, Costiniuk C, Kain K C, et al. Environmental hazards in Nepal: altitude illness, environmental exposures, injuries, and bites in travelers and expatriates[J]. *J Travel Med*, 2007, 14(6): 361-368.
- [5] 白振忠. 高原鼠兔对缺氧、寒冷极端高原环境适应的分子机制研究[D]. 青海: 青海大学, 2015.
- [6] 陈 有, 李素芝, 黄学文, 等. 模拟高原环境大鼠 AQP5 表达和肺动脉压变化[J]. *西南国防医药*, 2009, 19(1): 4-6.
- [7] Ohinata A, Nagai K, Nomura J, et al. Lipopolysaccharide changes the subcellular distribution of aquaporin 5 and increases plasma membrane water permeability in mouse lung epithelial cells[J]. *Biochim Biophys Res Commun*, 2005, 326(3): 521-526.
- [8] Lisk C, McCord J, Bose S, et al. Nrf2 activation: a potential strategy for the prevention of acute mountain sickness[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 264-273.
- [9] 王雷琛, 姜 艳, 张 迪, 等. 虎杖苷对模拟高原低氧环境所致小鼠脑、肺损伤的保护作用[J]. *中南药学*, 2015, 13(4):

343-348.

- [10] Norris JN, Viirre E, Aralis H, et al. High altitude headache and acute mountain sickness at moderate elevations in a military population during battalion-level training exercises[J]. *Mil Med*, 2012, 177(8): 917-923.
- [11] Singh M, Thomas P, Shukla D, et al. Effect of subchronic hypobaric hypoxia on oxidative stress in rat heart[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2013, 169(8): 2405-2419.
- [12] Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. A role for oxidative stress[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 174: 138-148.
- [13] 张 洁, 袁东亚, 李文华, 等. 氧自由基与高原病研究进展[J]. *医学综述*, 2011, 17(22): 3384-3386.
- [14] Shi Q, Fu J, Ge D, et al. Huperzine A ameliorates cognitive deficits and oxidative stress in the hippocampus of rats exposed to acute hypobaric hypoxia[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(9): 2042-2052.
- [15] Sakr HF, Abbas AM, El Samanoudy AZ. Effect of vitamin E on cerebral cortical oxidative stress and brain-derived neurotrophic factor gene expression induced by hypoxia and exercise in rats[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2015, 66(2): 191-202.
- [16] 马慧萍, 吴金华, 高荣敏, 等. 低压氧舱模拟急性高原缺氧动物模型建立的初探[J]. *解放军药理学学报*, 2013, 29(4): 301-304.
- [17] Mirtschink P, Krek W. Hypoxia-driven glycolytic and fructolytic metabolic programs: Pivotal to hypertrophic heart disease[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(7 Pt B): 1822-1828.
- [18] Cheng F, Xie S, Guo M, et al. Altered glucose metabolism and preserved energy charge and neuronal structures in the brain of mouse intermittently exposed to hypoxia[J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 42(1): 65-71.

【收稿日期】 2017-09-14 【修回日期】 2018-01-24

【专栏编辑】 李睿旻

(上接第 249 页)

- [2] Jia JM, Wu CF, Liu W, et al. Anti-inflammatory and analgesic activities of the tissue culture of *Saussurea involucreta*[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(9): 1612-1614.
- [3] Lee JC, Kao JY, Kuo DH, et al. Antifatigue and antioxidant activity of alcoholic extract from *Saussurea involucreta*[J]. *J Trad Compl Med*, 2011, 1(1): 64-68.
- [4] 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): 99-103.
- [5] 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.
- [6] 景临林, 何 蕾, 樊鹏程, 等. 天山雪莲抗缺氧活性成分研究[J]. *中药材*, 2015, 38(1): 89-92.
- [7] 马慧萍, 何 蕾, 王 昕, 等. 藏紫菀总黄酮对模拟高原缺氧小

鼠的保护作用[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(6): 1-4.

- [8] 陈 奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 63-78.
- [9] 许福会, 曾 南, 彭 希, 等. 芳香开窍药对小鼠急性缺氧损伤的影响[J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(5): 72-74.
- [10] 景临林, 马慧萍, 杨芳芳, 等. 新型双靶标化合物的合成与其抗高原缺氧损伤活性研究[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(6): 5-8, 13.
- [11] 马慧萍, 高荣敏, 吴金华, 等. 大苞雪莲乙醇提取物对模拟高原缺氧小鼠物质代谢的影响[J]. *解放军药理学学报*, 2013, 29(4): 279-282.
- [12] 蒋 炜, 樊鹏程, 何 蕾, 等. 天山雪莲乙醇提取物对缺氧小鼠肝脏线粒体的保护作用研究[J]. *中药材*, 2015, 38(4): 790-793.

【收稿日期】 2017-11-08 【修回日期】 2018-01-18

【专栏编辑】 李睿旻