

· 高原缺氧损伤机制与防护专题 ·

雪莲黄酮胶囊对高原缺氧诱导小鼠心肌损伤的保护作用研究

张朋朋^{1,2}, 李琳¹, 石志群¹, 何蕾¹, 马慧萍^{1,2} (1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院药剂科全军高原医学实验室, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃兰州 730000)

[摘要] 目的 研究雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧环境小鼠心肌组织的保护作用及其机制。方法 将 64 只 Balb/c 小鼠随机分为正常对照组、缺氧模型组、阳性对照组和雪莲黄酮胶囊组, 以 500 mg/kg 剂量进行单次灌胃给药后, 在模拟海拔 8 000 m 环境停留 9 h, 对心肌组织进行显微与超微结构观察, 并检测缺氧相关指标的变化。通过 RT-PCR 法检测缺氧相关基因转录水平的变化, 并通过蛋白质印迹法检测缺氧相关基因蛋白表达的变化, 研究雪莲黄酮胶囊的作用机制。结果 雪莲黄酮胶囊可明显缓解模拟高原缺氧环境对小鼠心肌的病理学损伤, 提高心肌组织 T-AOC 活力, 降低 LD 累积, 还可以降低心肌组织 HIF-1 α 、VEGF mRNA 的表达水平, 提高 SOD、CAT mRNA 及蛋白的表达水平。结论 雪莲黄酮胶囊具有良好的抗高原缺氧作用, 可保护心肌组织结构和功能, 调节能量代谢和提高抗氧化能力。其机制可能与提高高原缺氧小鼠抗氧化能力、调节能量代谢以及影响 HIF-1 α 、VEGF、SOD、CAT mRNA 的蛋白表达有关。

[关键词] 雪莲; 高原; 抗缺氧; 缺氧诱导因子-1 α ; 表皮生长因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-2024(2022)05-0403-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202205086

Protective effect of *Saussurea involucrata* flavone capsule on myocardial injury induced by hypoxia at high altitude in mice

ZHANG Pengpeng^{1,2}, LI Lin¹, SHI ZhiQun¹, HE Lei¹, MA Huiping^{1,2} (1. Key Laboratory of the Plateau Medicine, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of the PLA, Lanzhou 730050, China; 2. School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective** To study the protective effect and mechanism of *Saussurea involucrata* flavone capsule on the myocardial tissue of mice in simulated plateau hypoxia environment. **Methods** 64 Balb/c mice were randomly divided into normal control group, hypoxia model group, positive control group and Xuelian flavonoid capsule group. Myocardial tissue was observed microscopically and ultra-structurally, and the changes of hypoxia-related indexes were detected. The changes in the transcription levels of hypoxia-related genes were detected by RT-PCR, and the changes in the protein expressions of hypoxia-related genes were detected by Western blotting to study the mechanism of action of Xuelian flavone capsules. **Results** *Saussurea involucrata* flavone capsule had significantly alleviated the pathological damage to the myocardium of mice caused by simulated altitude hypoxia, increased the activity of T-AOC in myocardial tissue, reduced the accumulation of LD, and also reduced the expression levels of HIF-1 α and VEGF mRNA in myocardial tissue, increased the SOD, CAT mRNA and protein expression levels. **Conclusion** *Saussurea involucrata* flavone capsule have good anti-altitude hypoxia effect, which could protect myocardial tissue structure and function, regulate energy metabolism, and improve antioxidant capacity. The mechanism might be related to improving the antioxidant capacity, regulating energy metabolism, and affecting the protein expression of HIF-1 α , VEGF, SOD and CAT mRNA in high altitude hypoxic mice.

[Key words] *Saussurea involucrata*; plateau; anti-hypoxia; hypoxia-inducible factor 1 α ; epidermal growth factor

环境条件是维持机体正常生理功能的重要因

[基金项目] 国家自然科学基金(81571847); 军队后勤科研计划面上项目(CWH17J010); 军队卫勤保障保障能力创新与生成专项计划(21WQ045)

[作者简介] 张朋朋, 硕士研究生, 研究方向: 抗高原缺氧新药研究; Email: zpp15127860030@163.com

[通信作者] 马慧萍, 主任药师、教授, 硕士生导师, 研究方向: 高原缺氧损伤机制及新药研发; Email: mahuiping2022@163.com

素, 长期生活于低海拔地区的人, 当快速进入海拔 3 000 m 以上高原时, 通常会出现头痛、全身乏力等急性高原反应^[1]。高原低压性缺氧能够诱导活性氧自由基(ROS)的快速积累, 导致机体氧化应激水平升高, 从而造成机体损伤。心脏是机体最重要的器官之一, 对高原急性低压缺氧条件十分敏感^[2]。当机体长期处于缺氧状态下, 心率、血压发生改变, 心脏负荷增加, 心脏能量供应不足, 最终导致机体损

伤。高原低压性缺氧严重地限制了初到高海拔地区人们的生活和工作,甚至危及生命。

雪莲是我国高山地区常用的名贵中草药,近年来,国内对雪莲药理作用的研究主要集中于提高机体免疫力、抗氧化及抗辐射等作用^[3],而关于抗高原缺氧作用的研究较少。本课题组前期对20多种青藏高原植物进行筛选,发现大苞雪莲具有显著的抗缺氧活性,并通过最佳提取工艺研究^[4]、质量标准研究^[5],研制出用于高原缺氧防治的医院制剂——雪莲黄酮胶囊。在本课题组前期研究中确定了最佳给药剂量为500 mg/kg^[6]。本实验使用低压低氧动物实验舱模拟海拔8 000 m高原缺氧环境,通过检测急性高原缺氧小鼠心脏的组织学、缺氧相关生化指标和基因蛋白的变化情况,研究雪莲黄酮胶囊对于缺氧小鼠心脏的保护作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性Balb/c小鼠64只,体重18~22 g,购自空军军医大学实验动物中心,许可证号:SCXK(陕)2019-001,伦理审批编号:2021KYLL170。饲养于联勤保障部队第九四〇医院动物实验科。

1.2 药物与试剂

乙酰唑胺(武汉远城科技发展有限公司,59-66-5);雪莲黄酮胶囊(中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院制剂);乳酸(LD)、乳酸脱氢酶(LDH)、总抗氧化能力(T-AOC)、BCA蛋白试剂盒(南京建成生物工程研究所,A003-1-2);RNAiso试剂、TakaRa Prime Script™试剂盒、PCR扩增试剂盒(大连宝生物公司,引物委托宝生物工程公司合成);缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)抗体、血管内皮生长因子(VEGF)抗体、超氧化物歧化酶(SOD)抗体(Abcom,英国);抗体(BD,美国);Western Bright™ ECL(Advansta,美国)。

1.3 仪器

Delta 320 电子 pH 计(梅特勒托利多公司);IEC-Micromax 高速离心机(美国 ThermoElectron 公司);Tissuelyser 快速研磨仪(上海净信科技公司);BP210S 电子天平(赛多利斯有限公司);HP-8453 紫外分光光度计(美国惠普公司);SpectraMax i3 全自动荧光酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);FLYDWC20-II A 大型低压低氧动物实验舱(中航贵州风雷航空军械有限责任公司)。

1.4 动物分组及处理

取 SPF 级健康雄性 Balb/c 小鼠 64 只,饲养适

应 3 d 后随机分为正常组(N)、模型组(M)、乙酰唑胺阳性对照组(ACZ, 250 mg/kg)、雪莲黄酮胶囊组(XLJN, 500 mg/kg)4 组,每组 16 只,单次灌胃给药,除正常组小鼠外,其余各组小鼠给药 50 min 后放入低压低氧动物实验舱,模拟 8 000 m 海拔缺氧环境。以 10 m/s 的速度升至 8 000 m 海拔,维持缺氧 9 h,完成减压缺氧后以 20 m/s 的速度降至海拔 1 450 m。小鼠完成减压后立即脱臼处死,取心肌组织,-80 °C 冰箱冻存备用。

实验过程严格按照“3R”原则进行,实验废弃物及动物尸体等按照《医疗废物管理条例》要求进行无害化处理,严格遵守国家科技部《关于善待实验动物的指导性意见》,尽可能减少对动物的伤害。

1.5 组织学观察

1.5.1 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心脏显微结构的影响

每组随机取 3 只小鼠心脏组织标本,置于甲醛中固定。标本送至联勤保障部队第九四〇医院病理科进行石蜡包埋、组织切片、染色以及观察。

1.5.2 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心脏超显微结构的影响

每组随机取 3 只小鼠心脏标本,切成 1 mm×1 mm×3 mm 的小块,置于 2.5% 戊二醛中固定,之后对标本进行浸透包埋以及电镜观察。

1.6 生化指标测定

取各组剩余 10 只小鼠的心肌组织 50 mg,加入 9 倍质量的 0 °C 生理盐水,匀浆并离心,取上清,-20 °C 冷冻,用于 LD、LDH、T-AOC 指标测定。以上操作均按试剂盒说明书要求进行。

1.7 RT-PCR 测定 mRNA 表达水平

取各组剩余 10 只小鼠心肌组织标本 30 mg,向低压低氧处理的小鼠心肌组织中加入 1 ml RNAiso Plus 试剂进行研磨,加入 200 μ l 氯仿,混匀后离心,弃上清液,取 75% 乙醇溶液纯化总 RNA 沉淀,再次离心弃上清液,将所得 RNA 于-80 °C 保存。紫外分光光度计检测总 RNA 的浓度及纯度,并使用 1% 甲醛变性琼脂糖电泳检测其完整性。将提取的总 RNA 进行逆转录,具体步骤参考 PrimeScript™ RT 试剂盒说明书。实时 PCR 检测:步骤参考 Applied Biosystems 公司 7300 仪器说明。反应条件如下:两步法 PCR 扩增,95 °C 预变性 30 s;95 °C 反应 5 s,60 °C 退火 31 s,40 个循环。引物及序列见表 1。

1.8 蛋白质印迹法测定 HIF-1 α 、VEGF、SOD 蛋白的表达

取各组剩余 10 只小鼠心肌组织标本 50 mg,

表1 Real Time RT-PCR 引物序列

基因引物	序列
HIF-1 α	Forward5'-GGACGATGAACATCAAGTCAGCA-3' Reverse 5'-AGGAATGGGTTCAAAATCAGCA-3'
VEGF	Forward5'-ACATTGGCTCACTTCCAGAAACAC-3' Reverse 5'-TGGTTGGAACCGGCATCTTTA-3'
SOD	Forward5'-GGCCTGAAATACCAAGTCAGGAA-3' Reverse 5'-CCATGGCTTAGAATCACACACACA-3'
CAT	Forward5'-CCAGTGC GCGTAGATGTGAAAC-3' Reverse5'-GGTGGACGTCAGTCAAATTCTTG-3
GAPDH	Forward5'-AGCATTCCATCATTGGCCGTA-3' Reverse5'-TACTGCGCAATCCCAATCACTC-3'

加入高效裂解液,匀浆,于冰上裂解 30 min,低温离心后吸取部分上清液,用于 BCA 法对总蛋白浓度进行定量。向剩余上清液中加入 3 倍量上样缓冲液,95 °C 加热 10 min,取等量蛋白样品上样,采用 SDS-PAGE 进行分离,电泳完成后将蛋白转至 PVDF 膜,将 PVDF 膜浸泡于 5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h,分别加入小鼠抗 β -actin 单抗抗体(1:1 000)、HIF-1 α 兔多克隆抗体(1:500)、VEGF 兔多克隆抗体(1:1 000)、SOD 兔多克隆抗体(1:1 500),4 °C 孵育过夜,TBST 缓冲液漂洗。加入二抗,室温孵育 2 h,TBST 缓冲液漂洗。配制 ECL 发光液,按照 A 液和 B 液 1:1 进行配制,加入发光液,使用 ChemiDoc MP Imaging System 全能型成像系统进行曝光。使用 ImageJ 软件对蛋白条带进行灰度值分析。

1.9 统计学处理

采用统计软件 SPSS 13.0 处理,实验数据以

($\bar{x} \pm s$)表示。多组间均数比较采用单因素方差分析,两组间均数比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。实时 PCR 结果采用 $\Delta \Delta Ct$ 法处理数据。

2 实验结果

2.1 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织显微结构的影响

结果如图 1 所示,N 组心肌组织结构正常,细胞形态结构完好;M 组心肌细胞肿胀,心肌纤维增粗,排列不整齐,胞核增大淡染;ACZ 组与 XLJN 组的肌纤维肿胀、排列不齐现象,其程度有所减轻;心肌收缩舒张功能损伤减轻。

2.2 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织超显微结构的影响

如图 2 所示,N 组心肌组织肌纤维排列整齐且紧密。肌节分明,肌线清晰,线粒体形状规则,膜光滑,内嵴清晰可见。M 组肌丝溶解、破裂,肌丝排列疏松,基膜下肿胀、变形。线粒体肿胀,产生空泡,双层膜结构溶解。ACZ 组肌丝排列疏松,线粒体基本正常,肌丝连接处部分溶解,连接不整齐。XLJN 组,肌纤维与线粒体形态良好,远优于模型组。综上所述,雪莲黄酮胶囊对心肌的超显微结构具有明显的保护作用。

2.3 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织生化指标的影响

如表 2 所示,缺氧后,M 组 LD 含量升高($P <$

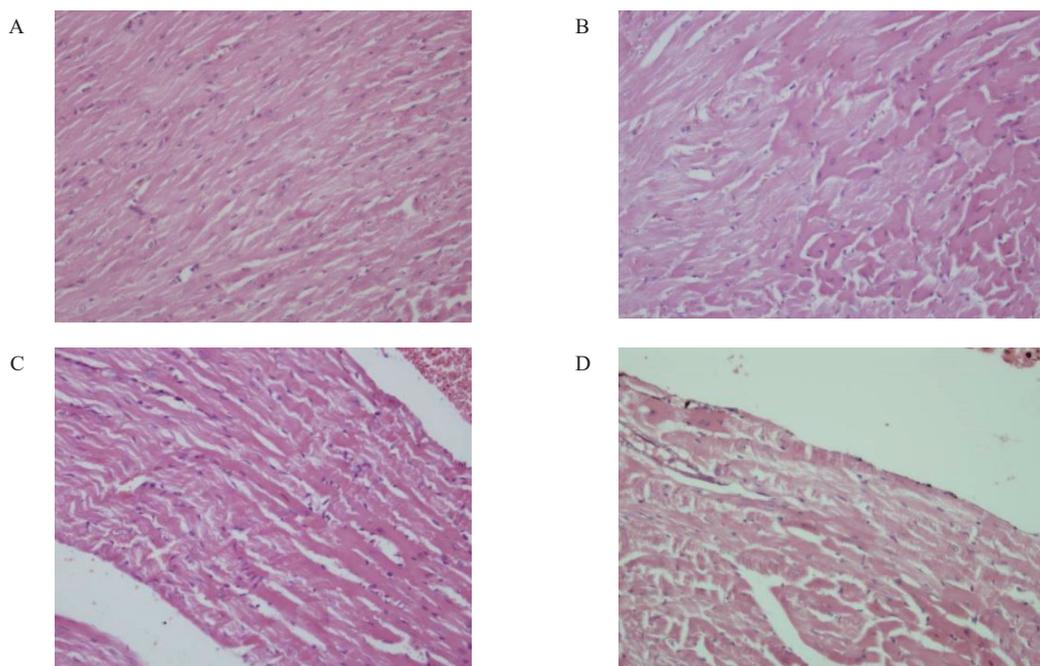


图1 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织显微结构的影响(200 \times)

A. N组; B. M组; C. ACZ组; D. XLJN组

0.01), T-AOC 活性显著降低 ($P<0.01$), LDH 活性无显著变化 ($P>0.05$)。与 M 组相比, ACZ 组与 XLJN 组的小鼠心肌组织 LD 活性降低 ($P<0.01$), LDH 活性无明显变化 ($P>0.05$), T-AOC 活性升高 ($P<0.01$)。

2.4 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织缺氧相关 mRNA 的影响

如表 3 所示, 与 N 组相比, M 组小鼠心肌组织

HIF-1 α 和 VEGF 的 mRNA 水平显著提高, SOD、过氧化氢酶 (CAT) mRNA 水平显著降低 ($P<0.01$); 与 M 组相比, ACZ 组、XLJN 组心肌组织 HIF-1 α 、VEGF 的 mRNA 表达水平均有所下降 ($P<0.05$), SOD、CAT 的 mRNA 表达水平显著提高 ($P<0.01$)。

2.5 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织缺氧相关蛋白含量的影响

如图 3、图 4 所示, 与 N 组相比, M 组小鼠心

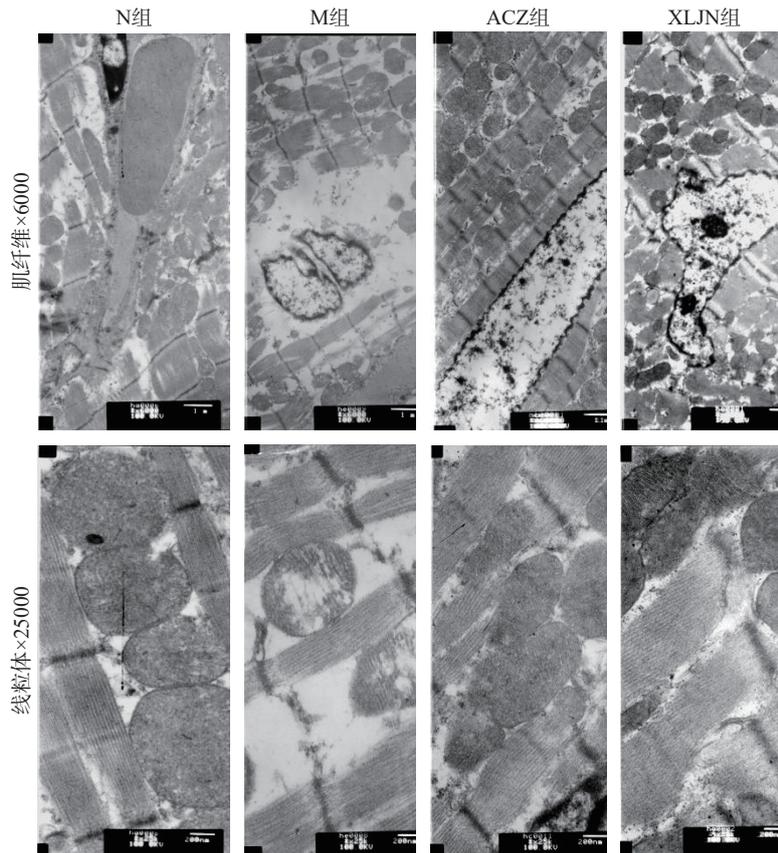


图 2 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织显微结构的影响

表 2 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	例数(n)	剂量(mg/kg)	LD含量(mmol/g蛋白)	LDH活性(U/g蛋白)	T-AOC活性(U/mg蛋白)
N组	10	-	0.405 \pm 0.050	1919.8 \pm 143.1	1.58 \pm 0.23
M组	10	-	0.579 \pm 0.032 ^{##}	1871.0 \pm 95.9	1.11 \pm 0.10 ^{##}
ACZ组	10	300	0.513 \pm 0.059*	1925.9 \pm 141.4	1.30 \pm 0.21 ^{**}
XLJN组	10	500	0.524 \pm 0.057 ^{**}	1916.8 \pm 129.1	1.34 \pm 0.19 ^{**}

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, 与M组比较; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, 与N组比较。

表 3 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌组织 HIF-1 α 、VEGF、mRNA 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	例数(n)	剂量(mg/kg)	HIF-1 α mRNA	VEGF mRNA	SOD mRNA	CAT mRNA
N组	10	-	0.88 \pm 0.10	0.99 \pm 0.46	1.42 \pm 0.41	1.70 \pm 0.19
M组	10	-	6.21 \pm 0.79 ^{##}	9.77 \pm 1.44 ^{##}	0.41 \pm 0.16 [#]	0.15 \pm 0.07 [#]
ACZ组	10	300	1.15 \pm 0.27 ^{**}	2.72 \pm 0.54 [*]	1.37 \pm 0.19 ^{**}	0.63 \pm 0.16 ^{**}
XLJN组	10	500	1.34 \pm 0.36 [*]	2.73 \pm 0.99 [*]	1.28 \pm 0.38 ^{**}	0.44 \pm 0.05 ^{***}

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, 与M组比较; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, 与N组比较。

肌组织 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达显著升高($P<0.01$), SOD 蛋白表达显著降低($P<0.01$)。与 M 组相比, XLJN 组和 ACZ 小鼠心肌组织 HIF-1 α 、VEGF 蛋白表达显著降低($P<0.01$), SOD 蛋白表达显著升高($P<0.01$)。

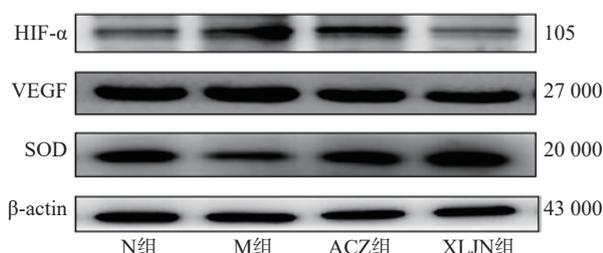


图3 雪莲黄酮胶囊对缺氧小鼠心肌缺氧相关蛋白表达电泳图

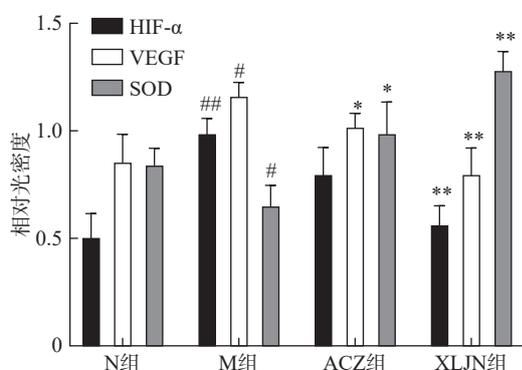


图4 雪莲黄酮胶囊对模拟高原缺氧小鼠心肌缺氧相关蛋白表达量的比较

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, 与 M 组比较; # $P<0.05$, ## $P<0.01$, 与 N 组比较。

3 讨论

低压低氧条件能够诱导 ROS 的快速积累, 导致机体氧化应激水平升高, 心脏中的氧气浓度低于临界值, 造成能量衰竭, 同时伴随组织 ATP 水平下降, 引发细胞内离子稳态失衡及不可逆的膜结构损伤^[7]。部分研究表明, 抗氧化剂具有一定的抗缺氧作用, 例如, 葛根素、去甲汉黄芩素、槟榔多酚等抗氧化剂能够通过清除 ROS 缓解缺氧损伤^[8-11]。本课题组前期研究发现, 雪莲中黄酮成分具有优异的抗氧化作用^[12], 为此, 我们对雪莲黄酮胶囊的高原缺氧诱导小鼠心肌损伤的保护作用进行考察。结果发现, 与 M 组相比, XLJN 组小鼠肌纤维形态明显改善, 线粒体膜完好, 说明雪莲黄酮胶囊对于模拟高原缺氧小鼠心肌的形态结构具有较好的保护作用。

在缺氧环境下, 组织呼吸链受抑制, ATP 酶活性下降, 有氧呼吸产生 ATP 的量减少。为弥补能量缺失, 糖酵解作用加强, 并成为组织供能的主要途径^[13]。LDH 可催化丙酮酸与 LD 间的相互转化,

低氧条件下 LDH 促进厌氧糖酵解, 产生的 LD 反过来又会提高其活性^[14], 这就解释了本研究中 M 组的 LDH 没有升高的现象。有研究发现, 组织中 LD 含量的增加直接反映机体的缺氧程度。根据本文研究结果, 雪莲黄酮胶囊可显著降低缺氧心肌的 LD 水平、提高 T-AOC 活性, 由此推断, 雪莲黄酮胶囊能够提高乳酸的代谢转化, 促进细胞无氧酵解。

缺氧诱导因子-1(HIF-1)是近年来发现对缺氧环境高度特异性的转录因子, 是专一调节氧稳态的关键介质^[15]。HIF-1 可能作为活性氧受体, 感受环境中的低氧程度, 同时调控具有效应器作用的低氧反应基因的转录^[16]。表皮生长因子(VEGF)作为 HIF-1 的下游基因, 可调节毛细血管通透性和血管生成。本实验通过 RT-PCR 检测缺氧相关基因, 发现缺氧可造成心肌组织 HIF-1、VEGF 的 mRNA 表达明显升高, 而雪莲黄酮胶囊可使 HIF-1 α 、VEGF 的 mRNA 表达降低, 由此推断, 雪莲黄酮胶囊通过降低小鼠心脏对于缺氧的敏感性, 延缓组织水肿来抵抗缺氧造成的损伤, 该结论与 Xu 等^[17]研究一致。SOD 与 CAT 是机体清除自由基的主要酶, 是抗缺氧能力的重要指标。缺氧可造成模型组 SOD、CAT mRNA 表达与蛋白含量降低, 雪莲黄酮胶囊给药后, 缺氧小鼠的 SOD、CAT 的 mRNA 表达、蛋白含量显著提高, 证明其能够通过增加缺氧小鼠心肌 SOD 与 CAT 的含量, 提高心肌的抗氧化能力。

综上所述, 雪莲黄酮胶囊能显著减轻高原缺氧对小鼠心肌组织显微结构和超显微结构的损伤, 说明雪莲黄酮胶囊对低压性缺氧造成的组织损伤具有良好的保护作用。此外, 雪莲黄酮胶囊还可显著降低缺氧小鼠心肌组织 LD 累积水平, 因此改善心肌组织能量代谢, 这也可能是其发挥保护功能的原因之一。进一步的分子实验结果表明, 雪莲黄酮胶囊抗高原缺氧的机制可能与影响 HIF-1 α 、VEGF mRNA 与蛋白的表达、调节小鼠组织内部氧平衡、血管通透性、提高 SOD、CAT 等抗氧化酶含量有关。下一步, 我们将对雪莲黄酮胶囊的药动学进行研究, 为将其开发成为抗缺氧药物提供了一定的理论和实验依据。

【参考文献】

- [1] 陈婷婷, 马李杰, 肖贞良. 部队官兵急性高原反应的影响因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2021, 42(12): 1249-1253.

(下转第 432 页)

radiation-induced apoptosis of hepatoma cells by promoting autophagy via inhibiting mTOR phosphorylation[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(6): 1465-1473.

- [39] KIM K M, IM A R, PARK S K, et al. Protective effects of timosaponin AIII against UVB-radiation induced inflammation and DNA injury in human epidermal keratinocytes[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(9): 1524-1531.
- [40] ROSTAMI A, MOOSAVI S A, CHANGIZI V, et al. Radioprotective effects of selenium and vitamin-E against 6MV X-rays in human blood lymphocytes by micronucleus assay[J]. *Med J*

Islam Repub Iran, 2016, 30: 367.

- [41] 段一凡. 茶叶籽不饱和脂肪酸高效制取及抗辐射活性研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2017.
- [42] JAISIN Y, RATANACHAMNONG P, WONGSAWATKUL O, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of piperine on UV-B-irradiated human HaCaT keratinocyte cells[J]. *Life Sci*, 2020, 263: 118607.
- [收稿日期] 2021-01-27 [修回日期] 2022-01-20
[本文编辑] 李睿旻

(上接第 407 页)

- [2] 高路, 姚瑞, 李亚彭, 等. 溶酶体组织蛋白酶B增加自噬保护缺氧诱导的心脏微血管内皮细胞损伤[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(1): 53-60.
- [3] 杨璐铭, 陈虎彪, 郭乔如, 等. 雪莲的化学成分及药理作用研究进展[J]. *药学报*, 2020, 55(7): 1466-1477.
- [4] 吴金华, 马慧萍, 王宁, 等. 正交试验法优选大苞雪莲总黄酮的提取工艺[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(10): 86-89.
- [5] 马慧萍, 任俊, 何蕾, 等. 抗高原缺氧药雪莲黄酮胶囊的质量控制标准[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(10): 90-93.
- [6] 李琳, 马慧萍, 李倩, 等. 雪莲抗缺氧胶囊对模拟高原缺氧小鼠脑组织损伤的保护作用[J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(1): 21-24.
- [7] XIE H B, XU G, AA J Y, et al. Modulation of perturbed cardiac metabolism in rats under high-altitude hypoxia by combination treatment with L-carnitine and trimetazidine[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 671161.
- [8] JING L L, GAO R M, ZHANG J, et al. Norwogonin attenuates hypoxia-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 18.
- [9] 马江红, 杜兴, 赵安鹏, 等. 檳榔多酚的抗缺氧药理作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(4): 512-520.
- [10] ZHANG X D, LIU Q, ZHANG C, et al. Puerarin prevents pro-

gression of experimental hypoxia-induced pulmonary hypertension via inhibition of autophagy[J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 141(2): 97-105.

- [11] 高荣敏. 去甲汉黄芩素的抗氧化与抗缺氧作用研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2014.
- [12] 蒙萍, 马慧萍, 王宁, 等. 大苞雪莲总黄酮体外抗氧化活性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(17): 92-95.
- [13] LU H, WANG R, LI W B, et al. Plasma proteomic study of acute mountain sickness susceptible and resistant individuals[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1265.
- [14] WANG T X, CHEN K, YAO W L, et al. Acetylation of lactate dehydrogenase B drives NAFLD progression by impairing lactate clearance[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(5): 1038-1052.
- [15] SEMENZA G L. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2019, 59: 379-403.
- [16] PAN Z R, MA G D, KONG L L, et al. Hypoxia-inducible factor-1: regulatory mechanisms and drug development in stroke[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105742.
- [17] XU Y Y, KONG X M, LI J R, et al. Mild hypoxia enhances the expression of HIF and VEGF and triggers the response to injury in rat kidneys[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 690496.
- [收稿日期] 2022-05-23 [修回日期] 2022-08-31
[本文编辑] 李睿旻