

# 肉苁蓉苯乙醇苷对大鼠高原肺水肿的防治作用

陶义存<sup>1</sup>, 李建英<sup>2</sup>, 许永华<sup>2</sup>, 靳春丽<sup>1</sup>, 屠鹏飞<sup>3</sup>, 毛新民<sup>1\*</sup>

(1. 新疆医科大学基础医学院, 乌鲁木齐 830011; 2. 兰州军区乌鲁木齐总医院, 乌鲁木齐 830011;  
3. 北京大学药学院中医药现代研究中心, 北京 100083)

**[摘要]** **目的:** 观察肉苁蓉苯乙醇苷预防给药对高原肺水肿模型大鼠的作用及可能的作用机制。**方法:** 正常对照组, 模型组, 大花红景天口服液组(1.78 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 肉苁蓉苯乙醇苷低、中、高剂量组(75, 150, 300 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 每组 12 只, 灌胃预防给药 10 d, 第 8 天起除空白对照组外其余各组置于模拟海拔 5 000 m 高原环境 72 h 建立高原肺水肿模型, 观察各组大鼠肺组织病理改变, 检测肺组织含水量、肺组织匀浆中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、丙二醛(MDA)含量及超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)酶活力。**结果:** 与正常对照组[肺组织含水量为(77.38 ± 0.67)% , 肺匀浆 IL-6 含量(181.49 ± 26.00) ng·L<sup>-1</sup>, TNF-α 含量(83.33 ± 33.31) ng·L<sup>-1</sup>, MDA 含量(5.25 ± 1.13) nmol·mg<sup>-1</sup>, SOD 酶活力(124.74 ± 35.45) U·mg<sup>-1</sup>, GSH-Px 酶活力(234.16 ± 17.33) U·mg<sup>-1</sup>]相比, 模型组大鼠出现明显的肺水肿, 肺组织含水量显著升高、肺匀浆液中 IL-6, TNF-α, MDA 含量增高, SOD 和 GSH-Px 酶活力显著降低。与模型组比较, 肉苁蓉苯乙醇苷能够改善高原肺水肿大鼠肺水肿病理改变, 降低肺组织含水量, 降低肺匀浆中 IL-6, TNF-α, MDA 含量且提高 SOD 和 GSH-Px 的酶活力。**结论:** 肉苁蓉苯乙醇苷能够预防高原肺水肿的发生, 与其抗炎、抗氧化应激有关。

**[关键词]** 肉苁蓉; 苯乙醇苷; 高原肺水肿

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)15-0134-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014150134

## Preventive Effect of Phenylethanoid Glycosides from Cistanches Herba on Rats with High Altitude Pulmonary Edema

TAO Yi-cun<sup>1</sup>, LI Jian-ying<sup>2</sup>, XU Yong-hua<sup>2</sup>, JIN Chun-li<sup>1</sup>, TU Peng-fei<sup>3</sup>, MAO Xin-min<sup>1\*</sup>

(1. Basic Medical Department of Xinjiang Medical Universities, Urumqi 830011, China;

2. Xinjiang General Hospital of Lanzhou Military Region, Urumqi 830011, China;

3. Center of Traditional Chinese Medicine, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100083, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect and mechanism of phenylethanoid glycosides from Cistanches Herba on rat with high-altitude pulmonary edema. **Method:** Phenylethanoid glycosides from Cistanche Herba was given prophylactically to establish the rats model of high-altitude pulmonary edema by using hypobaric chamber in a simulated environment of 5 000 m altitude. The pathologic changes of rat lung tissue, the water content, the content of interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), malondialdehyde (MDA) and enzymatic activity of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) in lung homogenate were measured. **Result:** Compared with the control group, the high altitude pulmonary edema model rats showed the remarkable character of pulmonary edema and the higher content of water in lung. The content of IL-6, TNF-α, MDA in lung homogenate were increased while enzymatic activity of SOD, GSH-Px were significantly decreased. The

**[收稿日期]** 20140507(026)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81160416)

**[第一作者]** 陶义存, 博士, 讲师, 从事抗糖尿病及抗高原病药物研发, E-mail: taoyicun001@126.com

**[通讯作者]** \*毛新民, 博士, 教授, 从事糖尿病发病机制及新药研发, Tel: 13565843968, E-mail: mxm3277@sina.com

phenylethanoid glycosides from *Cistanches Herba* were able to improve pathological change of lung tissue, decrease water content, IL-6, TNF- $\alpha$ , MDA while increase enzymatic activity of SOD, GSH-Px in lung homogenate.

**Conclusion:** Phenylethanoid glycosides from *Cistanches Herba* were able to prevent the high altitude pulmonary edema, the mechanism of which may related with the anti-inflammation, anti-oxidative stress in lung tissue.

[ **Key words** ] *Cistanches Herba*; phenylethanoid glycosides; high altitude pulmonary edema

高原肺水肿 ( high-altitude pulmonary edema, HAPE )一般发生在初次进入海拔超过3 000 m高原环境时,由于机体对高原低压低氧环境的不适应而导致的一种严重威胁生命的疾病,它与高原反应、高原脑水肿是急性高原病的3种表现形式<sup>[1]</sup>。近年来关于高原肺水肿的研究表明氧化应激、炎症在高原病发病中发挥了重要作用<sup>[2-3]</sup>。

肉苁蓉苯乙醇苷 ( phenylethanoid glycosides from *Cistanches Herba*, PhGCs)是从新疆管花肉苁蓉中提得,相关研究成功分离得到了多种苯乙醇苷,主要包含松果菊苷和毛蕊花糖苷<sup>[4]</sup>。多年来对肉苁蓉苯乙醇苷的药理作用研究表明其具有抗缺氧,抗辐射,清除自由基等作用<sup>[5-7]</sup>。本实验利用西北地区特殊环境人工实验舱建立大鼠高原肺水肿模型,苯乙醇苷预防给药,观察肉苁蓉苯乙醇苷对高原肺水肿的预防作用及其可能的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** Wistar大鼠,SPF级,雌雄各半,体重180~220 g,购自新疆医科大学实验动物中心,动物生产许可证号SCXK(新)2011-0004,动物使用许可证号为SYXK(新)2011-0004。

**1.2 仪器** 西北特殊环境人工实验舱(贵州风雷航空军械有限责任公司,DY-2),光学显微镜(日本Nikon公司,E200),组织切片机(德国美康公司,HM340E),电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司,AL204),酶标仪(美国Bio-RAD,XMark7M),紫外分光光度计(上海棱光技术有限公司,SpectrumLab 22),电热恒温干燥箱(湖北黄石市医疗器械有限公司,SKHG-01)。

**1.3 试剂** 肉苁蓉苯乙醇苷(北京大学屠鹏飞教授提供,质量分数90.70%),大花红景天口服液(西藏藏药集团股份有限公司,批号120503),TNF- $\alpha$ 试剂盒(上海依科赛生物制品有限公司,ZJAGBZAB01),IL-6试剂盒(上海依科赛生物制品有限公司,ZIBIBZAB02),戊巴比妥钠(美国Amresco公司,20110612),多聚甲醛(成都市科龙化工试剂厂,20110901),超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究

所,20130812),丙二醛(malondialdehyde,MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,20130812),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒(南京建成生物工程研究所,20130814),PBS磷酸盐缓冲液粉剂(福州迈新生物技术开发有限公司,13061716)。

## 2 方法

**2.1 分组与用药** Wistar大鼠随机分为6组:正常对照组,模型组,大花红景天口服液组(1.78 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),肉苁蓉苯乙醇苷低、中、高剂量组(75, 150, 300 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),每组12只。各组均在SPF环境饲养,正常对照组、模型组ig生理盐水(10 mL·kg<sup>-1</sup>),其余各组按照相应剂量ig给药,连续给药10 d,第8天除空白对照组外其余各组置于模拟海拔5 000 m高原环境的人工实验舱中饲养。舱内以10 m·s<sup>-1</sup>的速度匀速上升到海拔5 000 m水平(大气压为54.1 kPa,氧分压为11.52 kPa),其间动物自由进水及进食,每24 h开舱30 min给药,添加饲料及饮水。

**2.2 动物处理** 各组大鼠出实验舱后ip戊巴比妥钠(2%, 2 mL·kg<sup>-1</sup>)麻醉,打开胸腔,取肺组织,左肺上叶称重后锡箔纸包裹测定含水量,左肺下叶4%多聚甲醛固定,用于石蜡包埋切片,HE染色检测病理改变。右肺上叶称重,加PBS液制备10%匀浆液,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,分装上清, -80 ℃冰箱冻存,用于测定TNF- $\alpha$ , IL-6, SOD, MDA, GSH-Px。

**2.3 肺组织病理学观察** 肺组织放入4%的多聚甲醛中充分固定后,脱水、包埋、切片、HE染色,不同放大倍数下光学显微镜下观察病理改变,并拍摄图片。

**2.4 肺含水量测定及肺组织匀浆炎症及氧化应激相关指标的测定** 将锡箔纸包裹的肺组织,置烤箱(80 ℃, 72 h)烤至恒重,称干质量,计算含水量。10%的组织匀浆液利用酶联免疫试剂盒测定TNF- $\alpha$ , IL-6含量,利用化学发光法测定MDA, SOD, GSH-Px,具体步骤按照说明书进行操作。

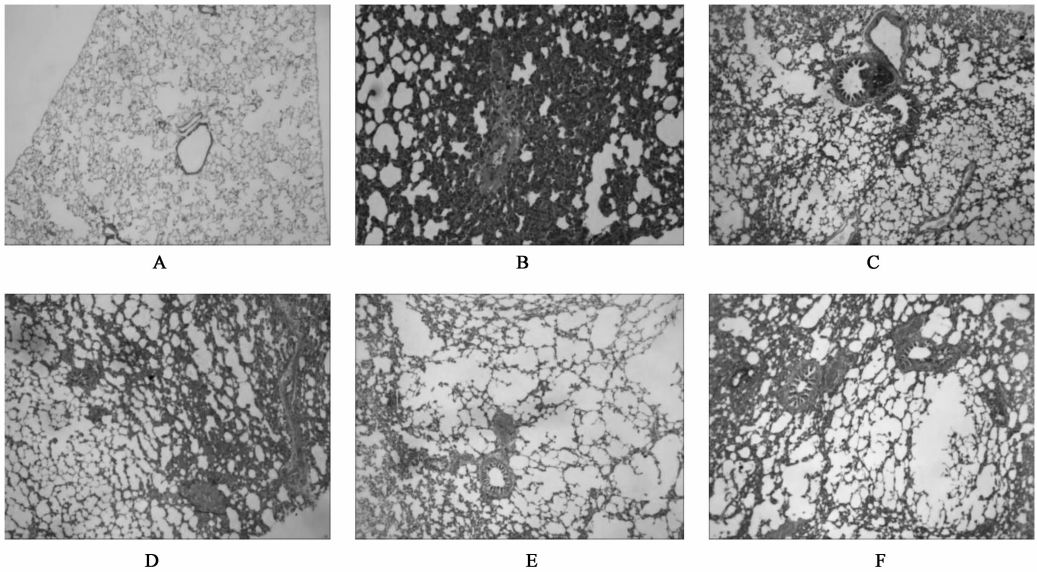
含水量 = (组织质量 - 组织干质量) / 组织总重 × 100%

**2.5 统计学分析** 采用 SPSS 16.0 软件进行分析, 计量数据均采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 数据先进行正态性检验, 符合组间比较采用独立样本 *t* 检验, 不符合进行对数转换。  $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织病理改变的影响** 光镜下观察各组大鼠肺组织病理切片可见, 正常对照组大鼠肺组织形态正常, 肺泡腔内无分泌物, 肺泡壁结构完整, 无炎性细胞浸润。模型组大鼠肺组织变化明显, 肺泡壁普遍增厚, 部分可见肺组织

实变, 肺正常结构消失, 炎性细胞浸润明显, 肺间质充血水肿明显, 周围可见代偿性气肿。肉苁蓉苯乙醇苷低剂量组大鼠肺组织肺间质轻度充血水肿, 少量炎细胞浸润。肉苁蓉苯乙醇苷中剂量组大鼠肺组织水肿不明显, 间质增厚较轻, 间质血管轻度充血。肉苁蓉苯乙醇苷高剂量组大鼠肺组织水肿不明显, 少量炎细胞浸润, 间质增厚较轻, 间质血管轻度充血。故病理结果显示模型组大鼠出现明显肺水肿, 模型成立。肉苁蓉苯乙醇苷和大花红景天可以减轻高原肺水肿模型大鼠的水肿程度, 见图 1。



A. 正常对照组; B. 模型组; C. 大花红景天  $1.78 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组; D. PhGCs  $75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组;  
E. PhGCs  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组; F. PhGCs  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  组

图 1 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织病理改变的影响 (HE,  $\times 40$ )

**3.2 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织含水量的影响** 与正常对照组相比, 模型组大鼠肺组织含水量升高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 说明模型成立。肉苁蓉苯乙醇苷低、中、高剂量组及大花红景天组大鼠肺组织含水量与模型组相比均降低, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织含水量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	肺组织含水量/%
正常对照	-	$77.38 \pm 0.67$
模型	-	$81.20 \pm 0.50^{2)}$
大花红景天 <sup>3)</sup>	1.78	$78.80 \pm 0.45^{4)}$
PhGCs	75	$78.70 \pm 0.34^{4)}$
	150	$78.55 \pm 0.98^{4)}$
	300	$78.81 \pm 0.62^{4)}$

注: 与正常对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>5)</sup> 大花红景天剂量单位为  $\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$  (表 2, 3 同)。

**3.3 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响** 与正常对照组比较, 模型组大鼠肺组织匀浆液中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量显著升高 ( $P < 0.01$ )。肉苁蓉苯乙醇苷低、中、高剂量组和大花红景天组大鼠肺组织匀浆液中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量低于模型组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	含量/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	
		IL-6	TNF- $\alpha$
正常对照	-	$181.49 \pm 26.00$	$83.33 \pm 33.31$
模型	-	$506.29 \pm 97.19^{2)}$	$269.67 \pm 78.86^{2)}$
大花红景天 <sup>5)</sup>	1.78	$233.96 \pm 70.32^{4)}$	$152.07 \pm 68.59^{4)}$
PhGCs	75	$233.04 \pm 46.40^{4)}$	$147.52 \pm 76.09^{4)}$
	150	$216.04 \pm 50.34^{4)}$	$132.32 \pm 36.33^{4)}$
	300	$225.98 \pm 58.56^{4)}$	$137.48 \pm 54.79^{4)}$

**3.4 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织氧化应激的影响** 与正常对照组比较,模型组大鼠肺组织匀浆液 SOD, GSH-Px 酶活力显著降低,MDA 含量显著升高( $P < 0.01$ )。肉苁蓉苯乙醇苷低、中、高剂量组和大花红景天组大鼠肺组织 GSH-Px 酶活力高于模型组,MDA 含量低于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。仅见肉苁蓉苯乙醇苷低、中剂量组大鼠肺组织 SOD 活力显著高于模型组( $P < 0.05$ )。肉苁蓉苯乙醇苷各剂量组与大花红景天组大鼠肺组织 SOD, GSH-Px 和 MDA 含量比较均未见显著差异。见表 3。

**表 3 PhGCs 对高原肺水肿大鼠肺组织氧化应激相关指标变化**( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	MDA /nmol·mg <sup>-1</sup>	SOD /U·mg <sup>-1</sup>	GSH-Px /U·mg <sup>-1</sup>
正常对照	-	5.25 ± 1.13	124.74 ± 35.45	234.16 ± 17.33
模型	-	8.72 ± 1.92 <sup>2)</sup>	79.52 ± 15.54 <sup>1)</sup>	169.43 ± 17.11 <sup>2)</sup>
大花红景天 <sup>5)</sup>	1.78	5.56 ± 0.84 <sup>4)</sup>	87.15 ± 18.58	226.07 ± 20.32 <sup>4)</sup>
PhGCs	75	5.40 ± 0.58 <sup>4)</sup>	94.89 ± 11.95 <sup>3)</sup>	221.74 ± 13.08 <sup>4)</sup>
	150	5.21 ± 0.74 <sup>4)</sup>	107.34 ± 33.73 <sup>3)</sup>	232.06 ± 27.89 <sup>4)</sup>
	300	5.68 ± 1.09 <sup>4)</sup>	88.76 ± 28.36	226.57 ± 34.90 <sup>4)</sup>

## 4 讨论

HAPE 患者发病时体温升高,肺泡灌洗液中发现炎症因子如 TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 和白三烯显著升高,提示炎症是高原肺水肿的发病因素之一<sup>[8]</sup>。低氧炎症过程中出现的大量炎症细胞如嗜中性粒细胞、巨噬细胞聚集及其分泌的炎症介质参与了肺毛细血管的漏出,炎症因子使损伤的气血屏障进一步恶化,最终发展为 HAPE。大量的实验证明在高原病脑水肿和肺水肿患者 TNF- $\alpha$ , IL-6 水平升高<sup>[9-11]</sup>。

TNF- $\alpha$  在低氧血症时分泌增加,当 TNF- $\alpha$  在血液中异常增多时,可损伤血管内皮细胞,造成血管内皮细胞形态改变、细胞膜及细胞器损害等,而且 TNF- $\alpha$  还能作为一个细胞凋亡的胞内信号能诱导血管内皮细胞凋亡,促使 ET-1 的产生而加重血管壁的损伤,并且有促进 IL-6 分泌的作用<sup>[12]</sup>。IL-6 具有增加血管通透性的功能,在缺氧应激反应中可使免疫系统过度加强,造成组织细胞的进一步损伤,加剧高原肺水肿的损害程度<sup>[13-14]</sup>。

氧自由基学说认为,低氧环境刺激机体免疫细胞产生自由基,自由基通过非特异性反应,对机体的蛋白质、核苷酸、脂肪等有极强的氧化硝化反应能力,攻击组织细胞,使细胞膜发生脂质过氧化,破坏蛋白质、

核苷酸、脂肪的结构和功能,产生一系列病理生理改变<sup>[15]</sup>。既往研究表明,缺氧动物和人呼吸、血液、尿、组织中氧化应激生物标志物会显著增加<sup>[16]</sup>。生物由低海拔区急进高海拔区后,缺氧产生大量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和活性氮簇(reactive nitrogen species, RNS),诱导氧化应激的产生,使蛋白质、核苷酸和脂质的结构和功能遭到破坏<sup>[17]</sup>。在高原肺水肿中,自由基处理引起肺动脉高压外,此外还引起内皮损伤,进一步加重肺动脉的通透性<sup>[18]</sup>。

低氧被认为是导致急性高原病发生的关键因素,低氧诱导的氧化应激反应在肺动脉高压和血管渗漏中发挥重要作用,局部的自由基参与引起血管损伤。低氧环境下,自由基和 MDA 会显著升高,而抗氧化酶功能下调,因此抗氧化酶功能低下和脂质过氧化损伤增加可能在急性高原病发病中具有重要意义。丙二醛由脂肪酸过氧化物分解产生,在生物系统中最常用的测量脂质过氧化产物,体内存在的抗氧化酶包括 SOD, GSH-Px 等,它们或直接清除超氧自由基和过氧化氢,或转换为活跃较低的物质,从而发挥防御作用。SOD 广泛分布于各种生物体内,是体内清除自由基(尤其是超氧阴离子自由基)的重要物质。GSH-Px 是机体内广泛存在的一种重要的过氧化物分解酶,保护细胞膜的结构及功能不受过氧化物的干扰及损害<sup>[19]</sup>。所以笔者检测了肺组织匀浆液中 SOD, MDA, GSH-Px。

在本次实验中,与正常对照组相比,高原肺水肿模型组大鼠肺组织匀浆液中 TNF- $\alpha$ , IL-6 含量显著升高, SOD, GSH-Px 酶活力降低,而 MDA 含量显著升高,说明低氧诱导大鼠氧化应激功能失调及炎症参与了高原肺水肿的形成。肉苁蓉苯乙醇苷预防给药后可以降低肺水肿模型大鼠肺组织的含水量,显著改善肺组织水肿病理改变,说明其具有预防高原肺水肿发生的作用。肉苁蓉苯乙醇苷预防给药组大鼠脑肺组织 TNF- $\alpha$ , IL-6 含量显著低于模型组,同时能够提高模型大鼠肺组织 SOD, GSH-Px 酶活力且降低 MDA 含量,提示抗氧化应激和抗炎可能是肉苁蓉苯乙醇苷防治高原病的作用机制之一。

## [参考文献]

- [1] John B. West, English translation of 'nomenclature, classification, and diagnostic criteria of high altitude disease in China' [J]. High Altitude Med Biol, 2010, 11(2): 169.

- [ 2 ] Colleen Glyde Julian, Andrew W Subudhi, Megan J. Wilson, et al. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability; new insights from a blood biomarker study[J]. J Appl Physiol, 2011, 111:392.
- [ 3 ] Bailey D M, Evans K A, James P E, et al. Altered free radical metabolism in acute mountain sickness; implications for dynamic cerebral autoregulation and blood-brain barrier function[J]. J Physiol, 2009, 587(1):73.
- [ 4 ] 蔡鸿,鲍忠,姜勇,等.不同产地管花肉苁蓉中有效成分的定量分析[J].中草药,2007,38(3):452.
- [ 5 ] 木合布力·阿布力孜,毛新民,热娜·卡斯木,等.肉苁蓉苯乙醇苷在 HL260 细胞中的抗氧化活性研究[J].中国药理学通报,2008,24(3):362.
- [ 6 ] 刘凤霞,王晓雯,罗兰,等.肉苁蓉苯乙醇苷对  $\beta$ -淀粉样肽所致阿尔采默病小鼠模型学习记忆的影响及其机制[J].中国药理学通报,2006,22(5):595.
- [ 7 ] 刘智勤,陈鹤汀,李岩,等.肉苁蓉对化疗荷瘤小鼠造血和免疫功能的影响[J].北京中医药大学学报,2010,11(33):758.
- [ 8 ] Keishi Kubo, Masayuki Hanaoka, Toshihide Hayano, et al. Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high-altitude pulmonary edema[J]. Respiration Physiology, 1998, 111(3):301.
- [ 9 ] 冉玉华,张东祥,肖忠海.急性高原肺水肿患者血清中 VEGF, TNF-A, IL-6 及 NO 的含量变化[J].中国应用生理学杂志,2011,27(2):201.
- [ 10 ] 陈云天,胡颖.急性高原脑水肿患者血浆白细胞介素-6 的变化[J].解放军预防医学杂志,2006,24(2):92.
- [ 11 ] Colleen Glyde Julian, Andrew W Subudhi, Megan J Wilson, et al. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability; new insights from a blood biomarker study[J]. J Appl Physiol, 2011, 111:392.
- [ 12 ] Ohga E Matsuset. The relationship between adhesion molecules and hypoxia[J]. Nippon Rinsho, 2000, 59(8):1587.
- [ 13 ] Dhananjay Shukla, Saurabh Saxena, Jayamurthy Purushothaman, et al. Hypoxic preconditioning with cobalt ameliorates hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rat[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 656:101.
- [ 14 ] 王关嵩,钱桂生,毛宝龄,等.缺氧肺动脉高压大鼠肺组织中白细胞介素 6 和 Janus 激酶表达的变化[J].中华结核呼吸杂志,2003,26(11):664.
- [ 15 ] 周致,陈瑗.自由基医学基础与病理生理[M].北京:人民卫生出版社,2002:11.
- [ 16 ] Schmidt M C, Askew E W, Roberts D E, et al. Oxidative stress in humans training in a cold, moderate altitude environment and their response to a phytochemical antioxidant supplement[J]. Wilderness Environ Med, 2002, 13:94.
- [ 17 ] Purushothaman J, Suryakumar G, Shukla D, et al. Modulation of hypoxia-induced pulmonary vascular leakage in rats by seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.)[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 574524:13.
- [ 18 ] Sarada S K S, Veeramohan, Himadri P, et al. Nifedipine inhibits hypoxia induced transvascular leakage through down regulation of NFkB[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2012, 183:26.
- [ 19 ] Pauline Thomas, Anju Bansal, Mrinalini Singh, et al. Preconditioning effect of cobalt chloride supplementation on hypoxia induced oxidative stress in male albino rats[J]. Biomedicine & Preventive Nutrition, 2011, 1:84.

[责任编辑 聂淑琴]