基础研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001010

黄芪百合颗粒对高原低氧模型小鼠肺自由基代谢及肺病理形态学改变的影响

任春贞[1],骆亚莉[1],刘永琦[2],安方玉[1],卢志伟[1],李 玲[1],王凤梅[1],颜春鲁[1],苏 韫[1]
(1. 甘肃中医药大学、甘肃重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室,兰州 730000;
2. 敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室,兰州 730000)

【摘 要】**目的**:研究黄芪百合颗粒对高原低氧模型小鼠肺自由基代谢及其病理学形态改变的影响,探讨黄芪百合颗粒预防高原反应的效应机制。**方法**:将 SPF 级小鼠采用随机数字表法分为空白对照组,模型组,黄芪百合颗粒低、中、高剂量组。灌胃给药,每天 1 次,连续 14 d。除对照组外,第 15 天起各组小鼠每天灌胃 30 min 后于低氧舱中模拟高海拔环境进行低氧暴露 72 h。末次出舱称重后处死小鼠。比色法检测各组小鼠过氧化脂质降解产物丙二醛(malondialdehyde,MDA)的含量及总抗氧化能力(total antioxidantcapacity,T-AOC)、过氧化物歧化酶(super-oxide dismutase,SOD)的活性。HE 染色法观察小鼠肺组织形态学改变情况。**结果**:与空白对照组比较,模型组小鼠体质量下降;肺脏、肾脏及心脏指数均升高;肺 MDA 的含量明显升高,SOD 及 T-AOC 的活性明显下降;小鼠肺病理评分结果和肺炎性细胞数量均明显升高($P<0.01$)。与模型组比较,黄芪颗粒中、高剂量组小鼠有效体质量升高,肺脏、肾脏及心脏指数均降低;肺 MDA 含量下降,SOD 及 T-AOC 活性均升高;小鼠肺病理评分结果和肺炎性细胞数量均下降($P<0.05$)。**结论**:黄芪百合颗粒通过调节自由基代谢明显增强了其抗高原肺水肿的作用。

【关键词】黄芪百合颗粒;高原低氧;自由基代谢
【中图分类号】R361.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-01-05

Effects of astragalus and lily particles on free radical metabolize and pathological changes of lung in mice under plateau hypoxia condition

Ren Chunzhen[1], *Luo Yali*[1], *Liu Yongqi*[2], *An Fangyu*[1], *Lu Zhiwei*[1], *Li Ling*[1], *Wang Fengmei*[1], *Yan Chunlu*[1], *Su Yun*[1]
(*1. Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and the Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine Founded by Provincial Government in Gansu, Gansu University of Traditional Chinese Medicine; 2. Key Laboratory of Medicine and Transformation Founded by Provincial Government and Ministry of Education in Dunhuang City*)

【Abstract】***Objective***: To study the effects of astragalus and lily particles on free radical metabolism and the lung pathological change in high altitude hypoxia mice, and to investigate its mechanism. ***Methods***: SPF mice were randomized into control group, model group, low dose group of astragalus and lily granules, medium dose group of astragalus and lily granules, high dose group of astragalus and lily granules. They were intervened by intragastric infusion once a day for 14 days. From the 15th day, all groups except control group were exposed to high altitude hypoxia cabin after 0.5 hour of gavage treatment for 72 hours. After 72 hours, all mice were executed. The content of malondialdehyde(MDA), the activities of total antioxidantcapacity(T-AOC) and super-oxide dismutase(SOD) in lung tissues were detected by colorimetry. Morphological changes of lung issues were observed by HE staining method. ***Results***: Compared with those in control group, the weight of the model group was declined; the indexes of lung, kidney and heart were higher; the MDA content was increased significantly in pulmonary tissue; the pathological score and inflammatoy cells in lung tissues were both significantly increased; the SOD and T-AOC activities of pulmonary tissues were decreased obviously($P<0.01$). Compared with those in model group, the weight was increased in medium and high dose group; the SOD and T-AOC activities were both increased; the indexes of lung, kidney and heart were also de-

作者介绍:任春贞,Email:18794838137@163.com,
研究方向:高原低氧与干细胞生物学。
通信作者:刘永琦,Emal:liuyongqi73@163.com。
基金项目:2012 甘肃省科技支撑计划资助项目(编号:120FKCA169);
陇原青年创新人才扶持计划资助项目(编号:2014-93-72)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160706.1627.004.html (2016-07-06)

creased; the MDA contents of pulmonary tissue were decreased in medium and high dose group; the pathological score and inflammatoy cells were both decreased in lung tissues ($P<0.05$). ***Conclusion***: The astragalus and lily particles could greatly enhance the ability to resistant pulmonary edema in high altitude hypoxia environment, which might be related to the regulation of free radical metabolism.
【Key words】astragalus and lily particles; high altitude hypoxia; free radical metabolism

高原肺水肿（high altitude pulmonary edema，HAPE）是一种机体在短时间内由低海拔进入高海拔地区时，出现的以急性肺水肿为主要特征的致死性高原性疾病。该病的发病往往具有急、凶、险等特点，严重威胁进入高原地区的人群的健康状态[1]。目前，其确切的发病机制仍处于研究之中，尤其是相关中医药防治机制研究尤为薄弱。黄芪是传统的益气类中药，有补气固表、利尿托毒、敛疮生肌、补中益气之功效。近年来，相关研究发现，黄芪及有效成分可以发挥抗疲劳、抗氧化等作用[2-4]。现代药理研究表明，百合具有润肺、补肺气、止咳、消炎、增强免疫等功效[5]。百合多糖具有抗氧化、抗纤维化等多方面药理作用[6]。但是，以黄芪和百合为主要成分的黄芪百合颗粒的研究尚未见报道，尤其是这种复方制剂对进入高原低氧环境的机体有何影响，其具体机制又是什么均无相关研究报道。因此，本研究通过低压低氧动物实验舱建立小鼠高原低氧模型，观察黄芪百合颗粒对实验性高原肺水肿自由基代谢及肺组织病理形态学改变的影响，探讨黄芪百合颗粒对高原低氧模型小鼠肺水肿改善机制，为甘肃道地药材的开发提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物 6~8 周龄 SPF 级昆明小鼠，60 只，质量 18~22 g，雌雄各半。由甘肃中医药大学科研实验中心动物培育中心提供，动物生产许可证证号：SCXK（甘）2011-0001，实验动物使用许可证号：SYXK（甘）2011-0001。

1.1.2 药物 黄芪百合颗粒复方制剂成分如下：黄芪 9 g，红景天 3 g，百合 9 g，陈皮 3 g，枸杞 6 g，黄精 9 g，经甘肃中医药大学药学院中药药理实验室鉴定后，煎煮 1 次，取煎液超虑、减压浓缩、真空干燥、粉碎过筛、添加辅料、干法制粒而成，每克原复方制剂中提取出 0.585 g。黄芪百合颗粒的提取得率为：0.585，则药物最终量为：39 g×0.585=22.815 g。按照人与小鼠的体质量换算法，小鼠的等效剂量为：22.815 g/60(kg·d)×9.1≈3.5 g/(kg·d)。临用前低、中、高剂量组分别以蒸馏水配制为 1.75 g/(kg·d)、3.5 g/(kg·d)、7 g/(kg·d)，4 ℃低温保存备用。

1.1.3 主要试剂与仪器 抗氧化能力（T-AOC）测定试剂盒、超氧化物歧化酶（super-oxide dismutase，SOD）测定试剂盒、丙二醛（malondialdehyde，MDA）测定试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供，批号依次为 20150602、20150602、20150617。Bradford 蛋白浓度测定试剂盒由北京索莱宝科技有限公司提供，批号：PC0010。

FLYDWC 50-IIA 型低压氧舱（贵州风雷航空军械有限责任公司），VIS-723N 型分光光度计（北京瑞利分析仪器公司），Thermo Scientific 型微量加样枪（上海艾研生物科技有限公司），XB-70 型雪花制冰机（宁波新芝生物科技股份有限公司），TD4-Ⅱ台式低俗离心机（长沙平凡仪器仪表有限公司），Bcnchnark Plus 型连续波长酶标仪（上海闪谱生物科技有限公司公司），电子天平（赛多利斯科学仪器北京有限公司），OLYMPUS BX53 型倒置光学显微镜。

1.2 实验方法

1.2.1 分组、给药及造模 小鼠适应性饲养 3 d，常规饮食，自由饮水。采用随机数字表法将小鼠分为空白对照组，模型组，黄芪百合颗粒低、中、高剂量组。每组 12 只。各组按相应剂量每天灌胃给药 1 次。空白组及模型组给予等体积蒸馏水。连续给药 14 d。第 15 天开始每天灌胃 30 min 后除空白组外，各组小鼠置低压低氧动物实验舱内进行减压低氧暴露：以 10 m/s 速度上升至 3 000 m 停留 5 min；同样速度上升至 4 500 m 停留 3 min；再以 10 m/s 速度上升至 6 000 m。低氧暴露连续 72 h，空白组小鼠在常氧环境中饲养。末次低氧暴露后连同空白对照组小鼠一起测定相关指标。在实验过程中，空白对照组、黄芪百合颗粒低剂量及高剂量组小鼠各死亡 2 只，模型组及黄芪百合颗粒中剂量组小鼠各死亡 1 只，死亡原因主要由于操作误伤引起。

1.2.2 指标测定

1.2.2.1 体质量及有效体质量测定 进舱前和处死前用电子天平分别检测每组小鼠体质量，并计算有效体质量。小鼠有效体质量=处死前体质量/进舱前体质量。

1.2.2.2 肺脏器指数的测定 小鼠断头前称体质量，处死后打开胸腔，摘取肺脏、肾脏、心脏，剥离干净，用生理盐水冲洗数遍后用滤纸吸干，分别称重，并计算肺脏、肾脏、心脏等脏器指数。肺（肾、心）指数=肺（肾、心）重量（mg）/体质量（g）。

1.2.2.3 肺组织 10%匀浆总蛋白定量 采用 BCA 法，设置标准曲线孔及检测孔。依 BCA 测试盒说明书进行，用多功能酶标仪测量波长 540 nm 处光密度值，绘制标准曲线，根据检测

孔光密度值计算出各检测样本蛋白浓度。

1.2.2.4 肺组织抗氧化功能的测定 取左肺，生理盐水冲洗数遍后，按照 1:9 比例制备肺组织匀浆，比色分析法检测各组小鼠 MDA 含量、T-AOC 及 SOD 活性。具体操作严格参照试剂盒说明书进行。

1.2.2.5 肺组织病理切片观察 取右肺上叶用多聚甲醛固定作光镜标本，切取 3 mm×3 mm 大小组织，脱水后常规石蜡包埋，切片厚度为 4~5 μm，脱蜡水化后 HE 染色，光镜下观察组织病理形态学变化并拍照。

肺病理评分方法：每组动物做 10 例标本，每例标本取 5 个高倍镜视野观察，以损伤最严重的视野计分。观察指标包括肺毛细血管扩张、出血、肺间质增宽、白细胞浸润、肺泡扩张程度或断裂。按照肺组织结构损伤程度自轻至重分为 5 个等级：0 分，肺血管、间质、肺泡及支气管正常；1 分，间质及肺泡出血水肿范围<25%，肺间质轻度增宽；2 分，间质轻度增宽，肺泡腔出血水肿范围 25%~50%，炎细胞少量浸润，肺泡轻度扩张程度或断裂；3 分，间质中度增宽，肺泡腔出血水肿范围 50%~75%，炎细胞浸润明显，肺泡明显扩张或断裂，局部有肺萎陷；4 分，间质显著增宽，肺泡腔出血水肿范围>75%，炎细胞浸润明显，肺泡显著扩张，断裂，出现明显肺气肿，局部有肺萎陷。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析，组间比较采用单因素方差分析，计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 黄芪百合颗粒对高原低氧型小鼠有效体质量变化的影响

与空白对照组比较，模型组，黄芪百合颗粒中、高剂量组小鼠有效体质量均明显下降（P<0.05）；与模型组比较，黄芪百合颗粒中、高剂量组小鼠有效体质量均明显升高（P<0.05）。结果见表 1。

表 1 各组小鼠不同时点体质量比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.1 Comparison on body mass of different points in each group（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	进舱前（g）	处死前（g）	有效体质量变化（%）
空白对照组	10	28.28±1.57	30.3±1.68	1.07±0.48
模型组	11	27.65±1.04	28.39±1.19	1.03±0.29[b]
低剂量组	10	28.28±1.62	29.29±1.58	1.04±0.39
中剂量组	11	28.54±1.22	29.73±1.28	1.04±0.36[ac]
高剂量组	10	29.13±1.76	30.57±1.39	1.05±0.41[bd]
F 值		108.135	0.292	199.837
P 值		0.000	0.876	0.000

注：a，与空白组比较，P<0.05；b：与空白组比较，P<0.01；c：与模型组比较，P<0.05；d：与模型组比较，P<0.01

2.2 黄芪百合颗粒对高原低氧型小鼠各脏器指数影响

与空白对照组比较，模型组，黄芪百合颗粒高、中、低剂量组小鼠肺脏、肾脏及心脏指数均升高（P<0.05）。与模型组比较，黄芪百合颗粒中高剂量组小鼠的肺脏、肾脏及心脏指数均明显下降（P<0.05）。结果见表 2。

表 2 各组小鼠肺脏、肾脏、心脏指数的比较（$\bar{x}\pm s$）

Tab.2 Comparison on indexes of lung, kidney and heart in each group（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	肺（mg/g）	肾（mg/g）	心（mg/g）
空白对照组	10	7.27±1.07	8.82±1.90	4.79±0.94
模型组	11	12.62±1.52[b]	13.81±1.82[b]	7.64±1.03[b]
低剂量组	10	11.27±1.68[b]	12.56±1.80[b]	6.98±0.91[b]
中剂量组	11	10.33±1.05[ac]	11.30±2.34[ac]	5.63±0.92[ac]
高剂量组	10	8.53±1.32[ab]	10.28±2.33[ab]	5.39±1.16[ac]
F 值		656.621	758.225	452.163
P 值		0.000	0.000	0.000

注：a，与空白组比较，P<0.05；b：与空白组比较，P<0.01；c：与模型组比较，P<0.05；d：与模型组比较，P<0.01

2.3 黄芪百合颗粒对高原低氧型小鼠肺脏抗氧化功能的影响

与空白对照组比较，模型组，黄芪百合颗粒低、中剂量组小鼠 SOD 活性均明显下降，黄芪百合颗粒低剂量组 T-AOC 活性均明显下降，黄芪百合颗粒高、中、低剂量组 MDA 的含量均明显升高（P<0.05）。与模型组比较，黄芪百合颗粒中、高剂量组小鼠 SOD 活性和 T-AOC 活性明显均明显升高，MDA 含量均明显下降（P<0.05）。结果见表3。

表 3 各组高原低氧型小鼠肺脏抗氧化活性的变化（$\bar{x}\pm s$）

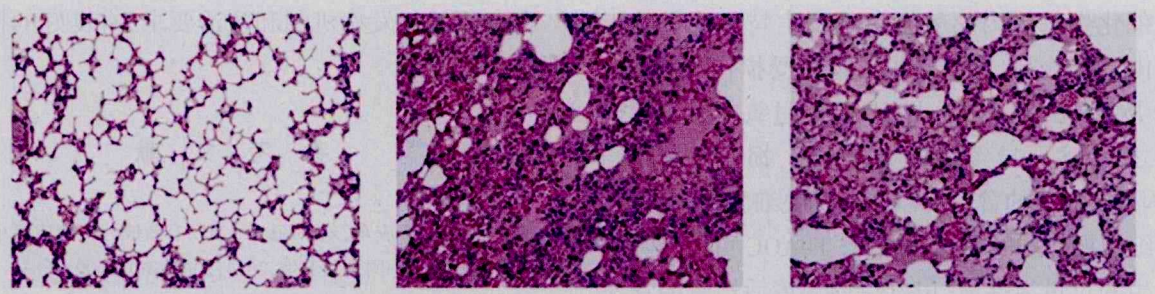
Tab.3 Changes of antioxidant activity of lung tissue in mice under plateau hypoxia environment（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	肺 SOD（U/mg）	肺 MDA（nmol/mg）	肺 T-AOC（U/mg）
空白对照组	10	176.60±16.93	14.24±3.41	4.79±0.94
模型组	11	119.65±20.29[b]	23.37±3.60[b]	7.64±1.03[b]
低剂量组	10	129.48±25.70[a]	21.84±3.31[b]	6.98±0.91[b]
中剂量组	11	140.55±17.61[ac]	18.96±2.66[ac]	5.63±0.92[ac]
高剂量组	10	165.89±24.59[d]	16.10±3.52[ac]	5.39±1.16[ac]
F 值		4 209.564	41.356	402.294
P 值		0.000	0.000	0.000

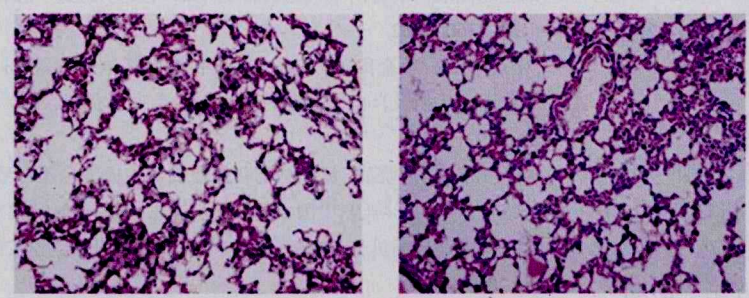
注：a，与空白组比较，P<0.05；b：与空白组比较，P<0.01；c：与模型组比较，P<0.05；d：与模型组比较，P<0.01

2.4 黄芪百合颗粒对高原低氧型小鼠肺组织病理形态改变的影响

与空白组比较，模型组表现为广泛肺水肿，红细胞渗出，炎细胞浸润，同时肺泡间隔增厚或断裂，出现明显肺气肿，局部有肺萎陷；各干预组也存在不同程度肺毛细血管扩张、出血、肺间质增宽、白细胞浸润、肺泡扩张或断裂现象；模型组及各干预组病理评分及炎性细胞数量均明显增高（P<0.05）。



A. 空白对照组　B. 模型组　C. 黄芪百合颗粒低剂量组



D. 黄芪百合颗粒中剂量组　E. 黄芪百合颗粒高剂量组

图 1　小鼠肺组织病理形态改变（HE，400×）

Fig.1　Pathology morphological changes of lung tissue（HE, 400×）

在炎细胞中，以淋巴细胞为主，其次为单核巨噬细胞，中性粒细胞较少，偶见浆细胞或嗜碱性粒细胞。与模型组比较，黄芪百合颗粒中、高剂量组小鼠肺病理评分及炎性细胞数均减少（$P<0.05$），但是炎细胞种类未见明显变化。结果见表 4 和图1。

表 4　肺病理评分及炎细胞计数（$\bar{x}\pm s$）

Tab.4　Lung pathological score and inflammatory cell count（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	病理评分（个/视野）	炎细胞计数（个/视野）
空白对照组	10	0.90 ± 0.87	2.57 ± 1.98
模型组	11	3.50 ± 0.70^{b}	21.8 ± 6.02^{b}
低剂量组	10	3.00 ± 0.94^{a}	18.13 ± 5.38^{b}
中剂量组	11	2.30 ± 0.94^{ac}	13.86 ± 3.04^{bc}
高剂量组	10	1.50 ± 0.70^{acd}	8.06 ± 2.18^{acd}
F 值		343.123	23 382.866
P 值		0.000	0.000

注：a，与空白组比较，$P<0.05$；b：与空白组比较，$P<0.01$；c：与模型组比较，$P<0.05$；d：与模型组比较，$P<0.01$

3　讨　论

机体进入高原地区后面临的首要问题是缺氧，而缺氧最先侵袭肺组织。随着海拔的增加，大气中的氧含量逐渐降低，使机体透过肺泡壁和毛细血管壁的氧气越来越少，致使机体缺氧。机体在缺氧刺激下，可引起肺动脉收缩，肺循环阻力增加，肺泡毛细血管通透性增加，从而导致血浆不断渗出，形成高原性肺水肿[7]。高原性肺水肿属于中医“气虚”范畴的“气虚血瘀证”。窦永起等[8]研究发现益气活血方（方中有黄芪、人参、丹参、红景天）可通过改善肺换气和血液携氧、降低肺动脉高压来有效减轻高原低氧环境诱发的急性肺水肿。我院制备的黄芪百合颗粒由黄芪、百合、陈皮、红景天等加工提炼而成。黄芪，性甘，微温，补气升阳，补肺益卫，为补气之要药；百合，滋阴润肺，镇静安神；陈皮，具有理气健脾的作用；红景天，性甘，味苦，平，具有益气、活血化瘀、通脉平喘的作用。四药配伍，大补元气而强肺，活血通脉而化瘀，补气为先，气壮乃可推动血液运行，防止瘀血内停；同时卫气强方可固摄血脉，使水液循行于脉中，防止津液外渗而成痰饮，从而达到防治高原肺水肿的效果。

近来有关氧化应激在 HAPE 发生、发展中的作用备受关注[9]，高原低氧环境下极可能引起机体氧化与抗氧化能力之间的严重失衡[10]。

SOD 是一种广泛存在于动植物、微生物中的一

类能催化生物体内超氧自由基发生歧化反应的天然自由基清除剂，可以保护机体免受损伤[11]。MDA 的产生主要由自由基介导，是脂质过氧化反应的终产物之一，主要导致膜脂质过氧化，损伤生物膜结构。因此，MDA 的含量可以间接反映细胞损伤程度，并与细胞损伤程度呈正相关[12]。T-AOC 可以清除机体产生的过量活性氧，以维持内环境活性氧的动态平衡，是反映机体综合抗氧化能力的重要指标[13]。既往实验研究[14-15]也发现高原低氧环境下机体抗氧化酶系统的活力会降低。本研究结果也进一步证实，黄芪百合颗粒中、高剂量组可以提高肺 SOD 和 T-AOC 的活性，同时降低高原低氧模型小鼠肺 MDA 的含量，表明黄芪百合颗粒可通过提高机体对自由基的清除能力对抗缺氧导致的膜结构损伤来改善缺氧高原肺水肿，这与相关文献[15]报道是相一致的。

除了用氧化应激等指标揭示高原肺水肿的发病机制外，对其病理形态学改变的研究甚少[16]。病理学将肺水肿分为间质性和肺泡性肺水两种类型，后者是更为严重的阶段。有研究发现[17]，SD 大鼠在高原低氧环境下暴露 1 d 和 3 d 后，可出现肺毛细血管扩张充血、肺间质疏松，并可见肺泡腔内有粉红色渗出物，与本实验研究结果是相符的。本研究结果显示，模型组小鼠出现肺毛细血管扩张、出血、肺间质增宽，局部有白细胞浸润、肺泡扩张或断裂，肺病理组织评分及炎细胞数量明显增加。而黄芪百合颗粒中、高剂量组小鼠出现肺毛细血管充血程度减轻，肺泡间隔逐渐变窄，炎性细胞浸润逐渐减少，部分区域可见肺间质增生及轻度肺气肿改变，肺水肿得到明显缓解，并且黄芪百合颗粒高剂量组形态与正常对照组更接近。表明机体在低压低氧刺激下，可能会引起肺组织内氧化和抗氧化系统之间的失衡，致使氧自由基大量积累，促进肺血管收缩，肺通透性增加，进而加重肺损伤。黄芪百合颗粒正是通过调节机体肺组织内氧化和抗氧化系统之间的失衡，从而改善低氧环境对肺的损伤。

综上所述，黄芪百合颗粒抗缺氧可能的机制是通过调节自由基代谢来改善肺水肿的。显示黄芪百合颗粒独具的特色和优势，具有效果显著、作用确切等特点，同时还有服用方便、使用安全等优点，符合高原低氧发病机制和防治要求，有良好的推广应用价值。

参 考 文 献

[1] 骆亚莉，李应东，刘永琦，等. 当归有效成分对冷应激小鼠抗氧化功能影响[J].中国公共卫生，2014，30(5)：607-609.

[2] 李金田，魏舒畅，刘永琦，等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠肺上皮细胞超微结构及自由基代谢的影响 [J]. 中华中医药杂志，2011，26(10)：2360-2362.

[3] 刘永琦，李金田，李 娟，等. 黄芪对肺纤维化大鼠 Th1/Th2 型细胞因子平衡及自由基代谢的影响 [J]. 免疫学杂志，2009，25 (3)：290-292，296.

[4] 王文祥，熊晓滨. 黄芪总皂苷提取物对牛血清白蛋白致大鼠肝纤维化作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(9)：277-280.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 北京：化学工业出版社，2005：88.

[6] 裴淑艳，赵 晋，郭 忠. 百合多糖的药理作用研究进展[J]. 中国药房，2013，24(35)：3345-3347.

[7] 李福祥，夏前明，李鸿雁，等. 低氧习服对模拟高原低氧大鼠肺组织的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2008，7(3)：199-204.

[8] 窦永起，王广占，陈 超. 益气活血法对高原模型大鼠肺动脉压及动脉血气的影响[J]. 世界中西医结合杂志，2014，9(5)：477-479.

[9] 缪捷飞. 益气活血方对大鼠胸部照射肺组织 SOD 活性、MDA 及 HP 含量的影响[J]. 南通大学学报：医学版，2010，30(4)：255-257，259.

[10] Yang C，Ling H，Zhang M，et al. Oxidative stress mediates chemical hypoxia-induced injury and inflammation by activating NF-κb COX-2 pathway in HaCaT cells[J].Mol Cells，2011，31(6)：531-538.

[11] 生宝亮，徐 刚，陈德伟，等. 大鼠实验性高原肺水肿中 T-AOC、MDA、SOD、CAT 和 IL-6 的表达[J]. 第三军医大学学报，2012，34(23)：2364-2367.

[12] 万平新，万顺梅，杨丽红，等. 高原低氧对大鼠肝脏氧化应激损伤的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2016，25(1)：84-86.

[13] 李 佩，舒成仁，肖 波，等. 小叶丁香总皂苷对衰老模型小鼠的抗氧化作用研究[J]. 中华中医药学刊，2016，34(2)：480-482.

[14] Sun Y，Hu G，Zhang X，et al.Phosphorylation of caveolin-1 regulates oxidant-induced pulmonary vascular permeability via paracellular and transcellular pathways[J]. Circ Res，2009，105(7)：676-685.

[15] Shukla D，Saxena S，Jayamurthy P，et al. Hypoxic preconditioning with cobalt attenuates hypobaric hypoxia-induced oxidative damage in rat lungs[J]. High Alt Med Biol，2009，10(1)：57-69.

[16] Léon-Velarde F，Mejía O. Gene expression in chronic high altitude diseases[J]. High Alt Med Biol，2008，9(2)：130-139.

[17] 张春爱，李文华. 高原低氧对大鼠心肺组织超微结构的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复，2011，15(24)：4473-4476.

（责任编辑：张辉洁）