

人参皂苷 Rg1 对高原急性缺氧大鼠肺组织损伤的预防作用

查玉杰¹, 曹丽睿¹, 罗 芬¹, 杨 吕¹, 周金华¹, 何 庆^{2*}

(1. 西南交通大学 医学院, 中国四川 成都 610031; 2. 西南交通大学附属医院成都市第三人民医院, 中国四川 成都 610031)

摘要: 为了观察人参皂苷 Rg1 对高原急性缺氧大鼠肺损伤的预防作用及可能的作用机制, 将雄性 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性对照组(红景天苷)及人参皂苷 Rg1 低剂量组、高剂量组, 每组 8 只, 连续灌胃给药 8 d; 通过低压氧舱(模拟高原 6 000 m 环境)建立急性缺氧模型, 观察各组大鼠肺组织湿干比、病理结构、氧化应激和能量代谢生化指标以及炎症因子水平。结果发现, 与正常组相比, 模型组大鼠肺组织的湿干比明显增加, 出现了明显的病理改变, MDA 含量和 NOS 活力显著上升, CAT 和 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力下降, IL-6 和 TNF- α 水平也明显上升; 与模型组相比, 各给药组能降低肺组织湿干比, 改善肺组织病理变化, 降低 MDA 含量和 NOS 活力, 提升 CAT 和 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力, 降低 IL-6 和 TNF- α 水平。实验结果初步表明, 人参皂苷 Rg1 能够有效预防急性缺氧大鼠的肺组织损伤, 具体机制可能与其抗氧化、调节能量代谢和抗炎作用相关。

关键词: 高原缺氧; 急性肺损伤; 人参皂苷 Rg1; 炎症因子

中图分类号: Q95, R285.5, R965

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2022)02-0139-06

Preventive Effects of Ginsenoside Rg1 on Lung Injury in Rats with Acute Hypoxia at High Altitude

ZHA Yu-jie¹, CAO Li-rui¹, LUO Qin¹, YANG Lü¹, ZHOU Jin-hua¹, HE Qing^{2*}

(1. Medical College, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 2. Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

Abstract: In order to observe the preventive effects of ginsenoside Rg1 on acute hypoxia induced lung injury in rats exposed to high altitude and its possible mechanisms, male SD rats were randomly divided into 5 groups, including normal group, model group, positive control group (salidroside), low-dose and high-dose ginsenoside Rg1 groups, 8 in each group. After intragastric administration for 8 consecutive days, the acute hypoxia was established in hypobaric oxygen chamber (simulated altitude of 6 000 m). The wet-dry lung mass ratio, pathological structure, oxidative stress and energy metabolism biochemical indexes and the levels of inflammatory factors were observed. The results showed that, compared with the normal group, the model group had significantly increased wet-dry mass ratio of lung tissue and obvious pathological changes. Moreover, the MDA content and NOS activity increased markedly, the CAT and Na⁺-K⁺-ATPase activity decreased, and the levels of IL-6 and TNF- α also increased markedly. However, compared with the model group, each treatment group could reduce the wet-dry lung mass ratio, improve pathological changes of lung tissue, reduce the MDA content and NOS activity, enhance the CAT and Na⁺-K⁺-ATPase activity, and reduce the levels of IL-6 and TNF- α . The experimental results demonstrated that ginsenoside Rg1 can effectively prevent lung injury in rats with acute hypoxia, and the mechanisms may be related to its roles in anti-oxidation, regulation of energy metabolism and anti-inflammation.

收稿日期: 2021-01-14; 修回日期: 2021-06-09; 网络首发日期: 2021-07-23

基金项目: 四川省科技计划项目(2017FZ0058)

作者简介: 查玉杰(1995—), 女, 四川眉山人, 硕士研究生, 研究方向为高原急性缺氧肺损伤; * 通信作者: 何庆(1964—), 男, 四川成都人, 博士, 教授, 主要从事急诊医学、呼吸病学研究, E-mail: 123hq@163.com.

Key words: high altitude hypoxia; acute lung injury; ginsenoside Rg1; inflammatory cytokine

(*Life Science Research*, 2022, 26(2): 139~144)

高原环境空气稀薄, 环境中氧含量减少, 在高原环境下机体氧分压和血氧饱和度降低, 容易造成组织缺氧。当人从低海拔地区急进到高海拔地区(海拔大于 2 500 m)时, 由于氧气摄入减少, 体内的血液和生化指标发生变化, 全身组织器官产生一系列生理和病理改变, 引起以缺氧为突出表现的急性高原病^[1], 包括急性高山病(acute mountain sickness, AMS)、高原肺水肿(high-altitude pulmonary edema, HAPE)、高原脑水肿(high-altitude cerebral edema, HACE)等。急进高原时, 随海拔上升, 呼吸系统首先受到缺氧的影响, 肺泡上皮和毛细血管内皮细胞的各种直接和间接损伤引起机体肺损伤, 最严重的急性肺损伤形式是呼吸窘迫综合征, 这是危重患者致死的主要原因之一^[2], 也是引起 HAPE 的直接原因。近年来的研究表明, 氧化应激、能量代谢障碍以及炎症反应是高原缺氧初期症状发生的原因之一^[3-4], 改善氧化应激和能量代谢能有效预防 HAPE 的发生。

人参皂苷是人参的主要药理活性成分之一, 其中人参皂苷 Rg1 是其关键生物活性成分。人参皂苷 Rg1 具有多种生物活性作用, 如抗炎、抗氧化、抗缺氧、抗衰老、提高免疫力和增强记忆力等^[5-6]。最近的研究发现, 人参皂苷 Rg1 能减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤, 并且能通过提高自噬作用, 对脂多糖诱导的肺上皮细胞凋亡发挥保护作用, 其与抗生素亚胺培南联合可以治疗小鼠脓毒症急性肺损伤^[7-9]。然而, 目前对于人参皂苷 Rg1 预防高原急性缺氧肺损伤的研究尚未见报道。红景天苷是红景天的有效成分, 具有抗炎、抗缺氧和抗氧化的功效, 常被用作缓解高原反应的药物^[10]。

本实验采用低压氧舱模拟海拔 6 000 m 的高原环境, 构建急性缺氧大鼠模型, 以红景天苷为阳性对照, 通过预给药的方式探究不同剂量的人参皂苷 Rg1 对急性缺氧肺损伤的预防作用及其相关机制, 拟为预防和治疗高原急性缺氧疾病提供新的思路和理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物

SD 大鼠 40 只, SPF 级, 雄性, 体重 180~220 g,

购自成都达硕生物科技有限公司, 动物生产许可证号: SCXK(川)2020-030, 动物使用许可证号: SYXK(川)2019-189。

1.1.2 仪器

低压低氧舱(成都达硕生物科技有限公司, DS-F 高原性疾病环境模拟系统), 酶标检测仪(美国伯腾仪器有限公司), 电子天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司), 台式高速冷冻离心机(北京大龙兴创实验仪器股份公司), 病理切片仪(上海徠卡仪器有限公司), 烤箱(天津莱玻璃仪器设备有限公司)。

1.1.3 试剂

人参皂苷 Rg1 (纯度 \geq 98%, 成都埃法生物科技有限公司), 红景天苷(纯度 \geq 98%, 成都埃法生物科技有限公司), 过氧化氢酶(catalase, CAT)测定试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测试盒、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)测试盒、超微量 Na⁺-K⁺-ATP 酶测试盒(南京建成生物工程研究所), 白介素-6 (interleukin-6, IL-6)检测试剂盒、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 检测试剂盒(武汉优尔生科技股份有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组

将 40 只雄性 SD 大鼠随机分为 5 组: 正常组(Normal 组)、模型组(Model 组)、阳性对照组(红景天苷, Sal 组)、低剂量组(人参皂苷 Rg1, Rg1-L 组)、高剂量组(人参皂苷 Rg1, Rg1-H 组), 每组 8 只。

1.2.2 动物处理

40 只大鼠先适应性饲养 3 d, 然后在常压常氧条件下饲养 7 d, 每日称重, 并灌胃给药。正常组和模型组按照 10 mL/kg 剂量灌胃生理盐水; 根据参考文献[11]和[12], 阳性对照组按 25 mg/kg 剂量灌胃红景天苷, 低剂量组和高剂量组分别按照 25 mg/kg 和 50 mg/kg 剂量灌胃人参皂苷 Rg1, 每组均连续灌胃给药 8 d。第 8 天正常组仍在常压常氧下饲养, 其余 4 组在给药 1 h 后放入低压低氧舱内饲养 24 h, 在此期间动物正常进食水。动物进舱后以 10 m/s 速度减压上升, 10 min 达到海拔 6 000 m, 氧含量 9.8%, 之后维持氧含量在 9.7%~9.9%, 舱内大气压维持在 46.57~49.02 kPa, 湿度维持在 49%~55%。饲养结束后, 取出每组大鼠, 解剖完一组再取下一组。取出大鼠后先称重,

然后腹腔注射戊巴比妥钠麻醉, 打开胸腔, 取肺组织。其中, 左肺上叶称重后用锡箔纸包裹烘干, 用于测肺湿干比(W/D); 左肺下叶投入 4%多聚甲醛中固定, 经石蜡包埋、切片、染色后, 检测其病理变化; 右侧所有肺叶放入-80 °C冰箱保存备用。

1.2.3 肺湿干比测定

取出左肺上叶后用滤纸吸干组织表面水分, 置于锡箔纸上称重, 记为湿重, 然后包裹好, 放入 80 °C烤箱内烘烤 72 h, 称取每个左肺上叶组织质量, 记为干重。湿干比=(湿重-干重)/干重×100%。

1.2.4 肺组织病理切片观察

左肺下叶用 4%多聚甲醛固定 24 h 后, 经脱水包埋制成蜡块, 然后切片, 进行常规 HE 染色。用切片扫描仪扫描切片, 用浏览软件在不同的倍数下观察肺组织病理变化, 并拍照记录。

1.2.5 肺组织氧化应激和能量代谢相关指标检测

根据各试剂盒说明书操作步骤, 分别检测各组大鼠右肺上叶组织匀浆中 MDA、CAT、NOS 水平和 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力。

1.2.6 肺组织炎症因子检测

根据 ELISA 试剂盒说明书操作步骤, 分别检测各组大鼠右肺下叶组织匀浆中 IL-6、TNF-α 水平。

1.2.7 统计学分析

采用 GraphPad 软件进行数据处理和制图, 结果以平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺组织湿干比

为了检测肺组织含水量的变化, 我们对各组大鼠肺组织的湿干比(W/D)进行了检测。结果显示: 与正常组相比, 模型组肺湿干比明显增大(*P*<0.01), 出现肺水肿; 与模型组相比, 阳性对照组(*P*<0.01)、低剂量组(*P*<0.01)和高剂量组(*P*<0.01)的肺组织湿干比均明显减小(表 1, 图 1), 说明红景天苷和人参皂苷 Rg1 对肺水肿具有一定的预防作用。

2.2 肺组织病理变化

肺组织 HE 染色结果显示: 正常组肺组织结构清晰完整, 无明显的病理改变; 模型组大鼠肺组织呈现出明显的病理改变, 大量的炎性细胞浸润, 肺泡壁明显增厚、断裂, 有红细胞渗出; 对比模型组, 阳性对照组和人参皂苷 Rg1 处理组出现的

表 1 大鼠肺组织湿干比
Table 1 W/D ratio of lung tissues in rats

Group	Dose/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	<i>n</i>	W/D
Normal	0	8	3.89±0.07
Model	0	8	4.10±0.20**
Sal	25	8	3.87±0.09 [#]
Rg1-L	25	8	3.84±0.08 [#]
Rg1-H	50	8	3.87±0.08 [#]

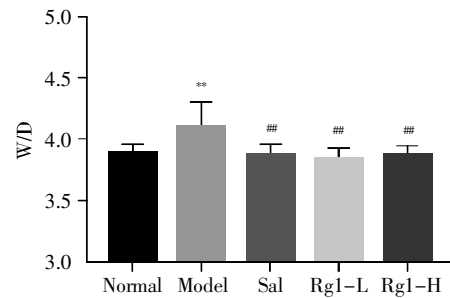


图 1 大鼠肺组织湿干比(*n*=8)

Normal: 正常组; Model: 模型组; Sal: 阳性对照组 (红景天苷); Rg1-L: 人参皂苷 Rg1 低剂量组; Rg1-H: 人参皂苷 Rg1 高剂量组。***P*<0.01 vs. 正常组; [#]*P*<0.01 vs. 模型组。

Fig.1 W/D ratio of lung tissues in rats (*n*=8)

Normal: Normal group; Model: Model group; Sal: Positive control group (salidroside); Rg1-L: Ginsenoside Rg1 low-dose group; Rg1-H: Ginsenoside Rg1 high-dose group. ***P*<0.01 vs. normal group; [#]*P*<0.01 vs. model group.

病理改变明显减轻, 其中肺组织结构比较清晰, 炎性细胞浸润减少, 肺泡壁也无明显的增厚, 接近于正常组的肺组织形态(图 2)。

2.3 肺组织氧化应激指标水平

氧化应激生化指标检测结果显示: 与正常组相比, 模型组大鼠肺组织 CAT 活力明显下降(*P*<0.01), MDA 含量和 NOS 活力明显上升(*P*<0.01); 与模型组相比, 经红景天苷和人参皂苷 Rg1 预处理的 3 组大鼠 CAT 活力明显升高(*P*<0.05), MDA 含量显著降低(*P*<0.01), NOS 活力也明显下降(*P*<0.05)(表 2, 图 3)。

表 2 大鼠肺组织氧化应激生化指标水平
Table 2 Levels of oxidative stress in rat lungs

Group	<i>n</i>	CAT/(U·g ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)	NOS/(U·mg ⁻¹)
Normal	8	16.13±3.72	0.47±0.22	0.69±0.22
Model	8	10.20±3.07**	0.91±0.15**	1.17±0.24**
Sal	8	13.78±0.71 [#]	0.46±0.06 [#]	0.65±0.12 [#]
Rg1-L	8	13.68±1.84 [#]	0.48±0.10 [#]	0.70±0.25 [#]
Rg1-H	8	13.55±2.21 [#]	0.57±0.06 [#]	0.93±0.24 [#]

2.4 肺组织能量代谢指标水平

能量代谢生化指标检测结果显示: 低压低氧模

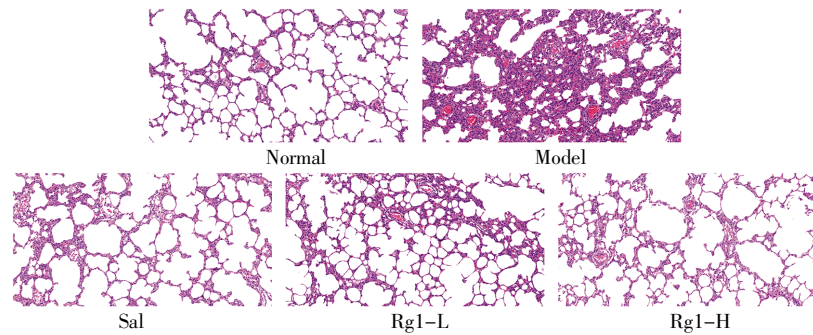


图2 大鼠肺组织 HE 染色($\times 400$, $n=3$)

Normal: 正常组; Model: 模型组; Sal: 阳性对照组(红景天苷); Rg1-L: 人参皂苷 Rg1 低剂量组; Rg1-H: 人参皂苷 Rg1 高剂量组。

Fig.2 HE staining of lung tissues in rats ($\times 400$, $n=3$)

Normal: Normal group; Model: Model group; Sal: Positive control group (salidroside); Rg1-L: Ginsenoside Rg1 low-dose group; Rg1-H: Ginsenoside Rg1 high-dose group.

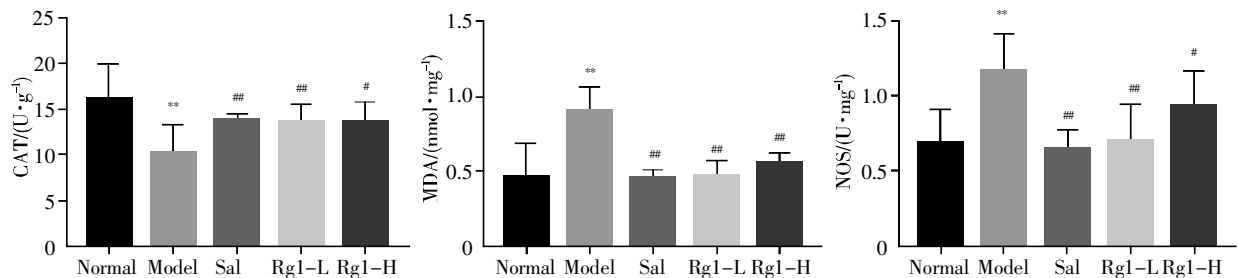


图3 大鼠肺组织氧化应激生化水平($n=8$)

Normal: 正常组; Model: 模型组; Sal: 阳性对照组(红景天苷); Rg1-L: 人参皂苷 Rg1 低剂量组; Rg1-H: 人参皂苷 Rg1 高剂量组。 ** $P<0.01$ vs. 正常组; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 模型组。

Fig.3 Oxidative stress levels of lung tissues in rats ($n=8$)

Normal: Normal group; Model: Model group; Sal: Positive control group (salidroside); Rg1-L: Ginsenoside Rg1 low-dose group; Rg1-H: Ginsenoside Rg1 high-dose group. ** $P<0.01$ vs. normal group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. model group.

型组大鼠肺组织 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活力明显低于正常组大鼠($P<0.01$), 人参皂苷 Rg1 低剂量组和高剂量组的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活力明显高于模型组($P<0.05$), 阳性对照组与模型组相比差异没有统计学意义(表 3, 图 4)。

表 3 大鼠肺组织 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶水平

Table 3 Levels of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in lung tissues of rats

Group	$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}/(\text{U}\cdot\text{mg}^{-1})$	n
Normal	4.32 ± 0.44	8
Model	$3.45\pm 0.51^{**}$	8
Sal	3.46 ± 0.27	8
Rg1-L	$3.98\pm 0.29^{\#}$	8
Rg1-H	$4.11\pm 0.71^{\#\#}$	8

2.5 肺组织炎症因子水平

肺组织匀浆 ELISA 实验结果显示: 与正常组相比, 模型组大鼠肺组织的 IL-6、TNF- α 水平明显升高($P<0.01$); 与模型组相比, 3 组给药大鼠肺组织的 IL-6、TNF- α 水平均明显下降($P<0.01$) (表 4,

图 5), 说明红景天苷和人参皂苷 Rg1 在一定程度上能抑制 IL-6 和 TNF- α 的累积。

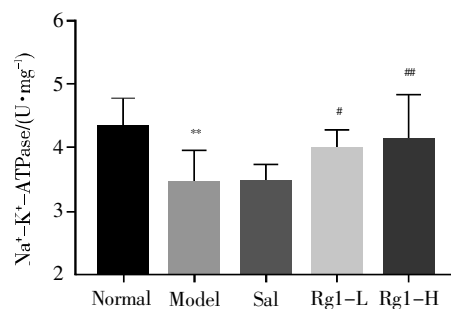


图4 大鼠肺组织 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶水平($n=8$)

Normal: 正常组; Model: 模型组; Sal: 阳性对照组(红景天苷); Rg1-L: 人参皂苷 Rg1 低剂量组; Rg1-H: 人参皂苷 Rg1 高剂量组。 ** $P<0.01$ vs. 正常组; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 模型组。

Fig.4 Levels of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ in lung tissues of rats ($n=8$)

Normal: Normal group; Model: Model group; Sal: Positive control group (salidroside); Rg1-L: Ginsenoside Rg1 low-dose group; Rg1-H: Ginsenoside Rg1 high-dose group. ** $P<0.01$ vs. normal group; # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. model group.

表 4 肺组织炎症因子 IL-6、TNF- α 水平
Table 4 IL-6 and TNF- α levels in lung tissues

Group	n	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
Normal	8	39.62±6.90	19.31±7.34
Model	8	56.85±8.15**	54.94±20.10**
Sal	8	37.67±4.65##	26.74±14.52##
Rg1-L	8	36.49±5.63##	21.88±17.47##
Rg1-H	8	45.32±9.93##	27.11±15.36##

3 讨论

高原有着极端自然环境,尤其是缺氧。在爬到海拔 2 500~3 000 m 以上时,机体会受到严重急性低压缺氧的影响,导致诸如 AMS、HAPE 和 HACE 等疾病的发展。缺氧会导致肺泡上皮和毛细血管内皮细胞通透性增加,从而引起机体肺损伤,促进 HAPE 的发生,因此,为了阻止 HAPE 的发生,首先就需要防治高原缺氧肺损伤。本实验通过模拟 6 000 m 高原低压低氧环境,分析各组大鼠肺组织形态特征及氧化应激、能量代谢指标和炎症因子水平,研究了人参皂苷 Rg1 对高原缺氧肺损伤的预防作用。肺组织湿干比和 HE 染色结果显示,在本实验构建的高原低压低氧环境下,模型组大鼠的湿干比显著增加,肺组织正常结构被破坏并有大量的炎性细胞浸润,而用不同剂量人参皂苷 Rg1 连续灌胃 8 d 的两组大鼠则未出现明显的上述变化,说明人参皂苷 Rg1 对其有良好的预防作用,与红景天苷组的效果相当。

在急性缺氧条件下,机体的氧化应激会发生显著变化。已有研究表明,缺氧会诱导活性氧形成,从而导致氧化应激和脂质过氧化;MDA 是脂质过氧化反应的终产物,会引起蛋白质、核酸等大分子的交联聚合,具有细胞毒性^[13]。NOS 可诱导 NO 的生成,而 NO 过量增多也会导致机体的脂质过

氧化,并诱导 DNA 的损伤^[14]。机体在新陈代谢的物质氧化分解过程中会产生 H₂O₂,它是一种活性氧,对机体的破坏性极强,但是正常情况下机体内过量的 H₂O₂ 可以被 CAT 清除。本实验的结果表明,在高原急性缺氧条件下,大鼠体内 MDA 含量和 NOS 活力明显升高,CAT 活力下降,说明大鼠体内抗氧化能力显著下降,使得肺组织遭到破坏。但是,经过预给药的大鼠 MDA 含量、NOS 活力显著下降了,CAT 活力也提升了,说明人参皂苷 Rg1 可以维持机体在高原急性缺氧条件下的氧化还原平衡,这可能与其具有良好的抗氧化活性有关。

此外,在急性缺氧条件下,机体的能量代谢也会发生改变。ATP 是机体内主要的能量物质,而 Na⁺-K⁺-ATP 酶是参与主动转运的离子泵的重要成分,在调节细胞内外 Na⁺和 K⁺的平衡、保持细胞膜电位稳定等方面具有重要意义^[15]。缺氧会导致肺组织细胞膜上的 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力降低,从而诱发肺水肿^[16],所以保持 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力有助于预防肺水肿的发生。文中结果显示,人参皂苷 Rg1 能显著提高 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力,说明其预防肺水肿的机制可能与其提高 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力有关。

引起炎症反应的原因众多,缺氧也是其中之一。研究表明,在急性缺氧的状态下,机体会产生一系列炎症因子,包括 IL-6、TNF- α 等,诱发全身性的炎症反应,并对肺血管系统产生间接影响^[17]。炎症反应会间接导致肺组织通透性增加,使得血管内的大分子物质通过血管内皮细胞和肺上皮细胞,诱发肺水肿。本实验分别检测了 5 组大鼠肺组织的 IL-6、TNF- α 水平,结果发现,模型组大鼠肺组织的 IL-6、TNF- α 水平都明显高于正常组,

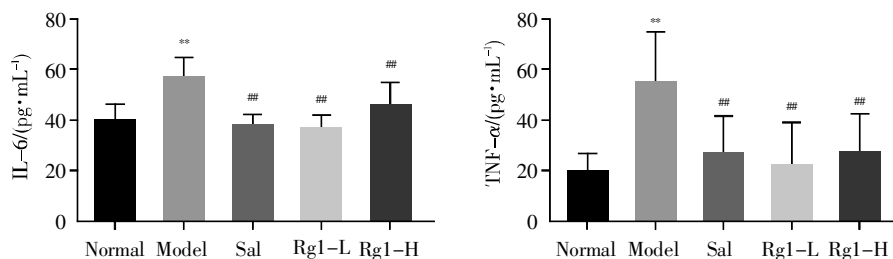


图 5 肺组织炎症因子 IL-6、TNF- α 水平

Normal: 正常组; Model: 模型组; Sal: 阳性对照组(红景天苷); Rg1-L: 人参皂苷 Rg1 低剂量组; Rg1-H: 人参皂苷 Rg1 高剂量组。** P <0.01 vs. 正常组; ## P <0.01 vs. 模型组。

Fig.5 IL-6 and TNF- α levels in lung tissues

Normal: Normal group; Model: Model group; Sal: Positive control group (salidroside); Rg1-L: Ginsenoside Rg1 low-dose group; Rg1-H: Ginsenoside Rg1 high-dose group. ** P <0.01 vs. normal group; ## P <0.01 vs. model group.

而预给药的 3 组大鼠的炎症因子水平与正常组相差不大,说明人参皂苷 Rg1 的干预可以明显抑制炎症因子的累积,这种抑制作用可能与其抗炎作用相关。

综上所述,人参皂苷 Rg1 能有效预防急性缺氧肺损伤的发生,这种预防作用可能与其抗氧化应激作用、抑制炎症因子累积以及增强 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活力相关,但是其具体作用机制还有待进一步的研究。

参考文献(References):

- [1] 霍妍, 赵安鹏, 李雪, 等. 急性高原病的动物模型研究现状[J]. 中国药理学通报(HUO Yan, ZHAO An-peng, LI Xue, *et al.* Animal models of acute plateau disease[J]. Chinese Pharmacological Bulletin), 2021, 37(1): 26-30.
- [2] RAGALLER M, RICHTER T. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. Journal of Emergencies, Trauma, and Shock, 2010, 3(1): 43-51.
- [3] 谭秀娟, 李古兵, 张森, 等. 芫根总多糖对模拟高原缺氧小鼠的作用研究[J]. 华西药理学杂志(TAN Xiu-juan, LI Gu-bing, ZHANG Miao, *et al.* Effects of total polysaccharides of *Brassica rapa* on hypoxic mice in simulated plateau[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences), 2020, 35(2): 171-175.
- [4] 刘睿, 邵瑾, 赵彤, 等. 莽草黄酮通过抑制氧化应激和炎症改善高原缺氧诱导的小鼠脑组织损伤[J]. 天然产物研究与开发(LIU Rui, SHAO Jin, ZHAO Tong, *et al.* Mosloflavone ameliorates high altitude-induced brain injury via inhibiting oxidative stress and inflammation[J]. Natural Product Research and Development), 2020, 32(8): 1413-1418, 1378.
- [5] 杨娜, 周柏松, 王亚茹, 等. 人参皂苷 Rg1 生物活性研究进展[J]. 中华中医药杂志(YANG Na, ZHOU Bai-song, WANG Ya-ru, *et al.* Research progress of the biological activity of the ginsenoside Rg1[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy), 2018, 33(4): 1463-1465.
- [6] KONG H L, WANG J P, LI Z Q, *et al.* Anti-hypoxic effect of ginsenoside Rb1 on neonatal rat cardiomyocytes is mediated through the specific activation of glucose transporter-4 *ex vivo*[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2009, 30(4): 396-403.
- [7] 张天柱, 杨世海, 代文意, 等. 人参皂苷 Rg1 减轻脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤的作用机制研究[J]. 中成药(ZHANG Tian-zhu, YANG Shi-hai, DAI Wen-yi, *et al.* Mechanism of ginsenoside Rg1 in alleviating lipopolysaccharide induced acute lung injury in mice[J]. Chinese Traditional Patent Medicine), 2015, 37(9): 2046-2048.
- [8] 吉其舰, 孙兆瑞, 杨志洲, 等. 人参皂苷 Rg1 对 LPS 诱导的肺上皮细胞凋亡和自噬的影响[J]. 中国中药杂志(JI Qi-jian, SUN Zhao-rui, YANG Zhi-zhou, *et al.* Effects of Rg1 on LPS-induced apoptosis and autophagy of lung epithelial cells[J]. China Journal of Chinese Materia Medica), 2019, 44(8): 1648-1653.
- [9] 张振波, 徐秋萍. 人参皂苷 Rg1 联合抗生素治疗小鼠脓毒症急性肺损伤[J]. 四川大学学报(医学版)(ZHANG Zhen-bo, XU Qiu-ping. Experimental study of ginsenoside Rg1 combined with antibiotics in the treatment of acute lung injury in mice with sepsis[J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition)), 2020, 51(3): 371-375.
- [10] 姚立军, 刘媛. 红景天苷对慢性阻塞性肺疾病小鼠保护作用机制研究[J]. 中国药理学杂志(YAO Li-jun, LIU Yuan. Protective effects of salidroside on chronic obstructive pulmonary disease in mice[J]. Chinese Pharmaceutical Journal), 2017, 52(17): 1515-1518.
- [11] 楚秉泉, 李云虹, 李交杰, 等. 对香豆酸对小鼠急性缺氧性肺水肿的预防作用研究[J]. 中国药理学杂志(CHU Bing-quan, LI Yun-hong, LI Jiao-jie, *et al.* Effects of p-coumaric acid on preventing acute hypoxia-induced pulmonary edema mice[J]. Chinese Pharmaceutical Journal), 2018, 53(17): 1463-1469.
- [12] 楚秉泉, 李云虹, 李交杰, 等. p-香豆酸对小鼠急性缺氧性脑水肿的预防作用[J]. 中国新药杂志(CHU Bing-quan, LI Yun-hong, LI Jiao-jie, *et al.* Preventive effects of p-coumaric acid on acute hypoxia-induced cerebral edema in mice[J]. Chinese Journal of New Drugs), 2019, 28(11): 1378-1384.
- [13] IMRAY C, WRIGHT A, SUBUDHI A, *et al.* Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment[J]. Progress in Cardiovascular Diseases, 2010, 52(6): 467-484.
- [14] 孟盼盼, 郭建魁, 王荣, 等. 利舒康胶囊对模拟高原缺氧大鼠肺组织损伤的保护作用[J]. 解放军医药杂志(MENG Pan-pan, GUO Jian-kui, WANG Rong, *et al.* Protective effect of Lishukang Capsule on lung tissue damage of rats exposed to simulated high-altitude hypoxia[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army), 2020, 32(5): 9-13.
- [15] MAGNANI N D, DADA L A, QUEISSER M A, *et al.* HIF and HOIL-1L-mediated PKC ζ degradation stabilizes plasma membrane Na, K-ATPase to protect against hypoxia-induced lung injury[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2017, 114(47): E10178-E10186.
- [16] CHAKRABORTI S, DHALLA N S. Regulation of Membrane Na⁺-K⁺ ATPase[M]. Cham: Springer, 2016: 3, 15, 123.
- [17] THOMPSON M, BRITT R D, PABELICK C M, *et al.* Hypoxia and local inflammation in pulmonary artery structure and function[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2017, 967: 325-334.