

# 高海拔视网膜病变及中药应用的研究进展

黄海香, 张文芳, 律 鹏

作者单位: (730000) 中国甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院眼科

作者简介: 黄海香, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底疾病。

通讯作者: 张文芳, 毕业于北京大学人民医院, 博士, 教授, 研究方向: 眼底疾病. zhwenf888@163.com

收稿日期: 2014-06-23 修回日期: 2014-10-27

## Research progress on high altitude retinopathy and application of Traditional Chinese Medicine

Hai-Xiang Huang, Wen-Fang Zhang, Peng Lü

Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Wen-Fang Zhang. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zhwenf888@163.com

Received: 2014-06-23 Accepted: 2014-10-27

### Abstract

• High altitude retinopathy (HAR) refers to the body which can't adapt to the hypobaric hypoxia environment at high altitude leading to retinal diseases, which typically manifested as retinal hemorrhages, optic disc edema and cotton wool spots. With the development of high altitude medicine, HAR become a hot topic of eye research in recent years. New researches show a significantly higher incidence of HAR, and HAR has a close contact with acute mountain sickness, high altitude cerebral edema and high altitude pulmonary edema. A further study in pathogenesis and prevention measures of HAR will promote the prevention of altitude sickness. Traditional Chinese Medicine has achieved good effects in the prevention of altitude sickness, but the effect and mechanism of herbs on HAR has not been reported. Through read and summarize the relevant literatures and reports, the author will give an overview of the research advances on HAR's pathogenesis and application of Traditional Chinese Medicine.

• KEYWORDS: high altitude retinopathy; altitude sickness; hypoxia; Traditional Chinese Medicine

**Citation:** Huang HX, Zhang WF, Lü P. Research progress on high altitude retinopathy and application of Traditional Chinese Medicine. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):1999-2002

### 摘要

高海拔视网膜病变 (high altitude retinopathy, HAR) 是指机体暴露高原地区不能适应其低氧环境导致的视网膜

病变, 表现为视网膜出血、视乳头水肿和棉絮斑。随着高原医学的发展, HAR 成为近年眼科研究的热点。最新研究亦显示 HAR 的发病率呈上升趋势, 且与急性高原反应、高原脑水肿及肺水肿的关系密切, 探讨 HAR 的发病机制和防治措施有利于促进高原病的防治进展。祖国中药在防治高原病的应用中已取得较好疗效, 而中药对 HAR 的作用机制及防治效果鲜见报道。本文通过查阅文献和报道, 综述 HAR 的发病机制及中药应用的进展。

**关键词:** 高海拔视网膜病变; 高原病; 缺氧; 中药

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.22

**引用:** 黄海香, 张文芳, 律鹏. 高海拔视网膜病变及中药应用的研究进展. *国际眼科杂志* 2014;14(11):1999-2002

### 0 引言

高原医学定义海拔 3000m 以上环境引起的疾病称为高原病 (AS), AS 分为急性高原病、高原习服和慢性高原病。急性高原病包括急性高原反应 (AMS)、高原脑水肿 (HACE)、高原肺水肿 (HAPE) 和高海拔视网膜病变 (HAR); 慢性高原病包括高原心脏病和高原红细胞增多症<sup>[1]</sup>。视网膜组织对缺氧极其敏感, 在急进高原后急性缺氧可引起一系列明显的病理生理改变, 如视网膜血管迂曲、出血和水肿。长期居住高原环境可引起视网膜变性损伤性疾病, 如黄斑变性和视神经损伤<sup>[2]</sup>。随着高原交通、经济和旅游的发展, 大量人群进入高原地区, 导致高原病的发病率明显升高, 其防治信息的需求量亦随之增加。

### 1 HAR 的概述

**1.1 流行病学** 高原面积广阔, 人口基数大, 海拔高度超过 3000m 的土地面积占全球面积 2.5%, 居住人口约 5 亿; 我国约 16.7% 国土面积的高海拔地区, 居住人口约 6000 万。高原环境有低压低氧、高寒高温差、干燥多风、强紫外线的特点, 其中低氧低氧是 HAR 发生发展的主要原因。关于 HAR 发病率的报道从 0~79% 之间不等, 出现典型眼底表现的海拔高度报道在 4900m 左右<sup>[3]</sup>。国外对尼泊尔高海拔地区进行视网膜疾病调查显示: 视网膜血管扩张迂曲占 25.9%, 老年性黄斑变性占 16%, 高血压性视网膜病变占 12.2%, 视网膜静脉阻塞占 4.9%<sup>[4]</sup>。我国对世居藏族人群开展眼底调查显示: 眼底异常者占 9.35%, 年龄相关性黄斑病变和视网膜血管病变最常见<sup>[5]</sup>。Arora 等<sup>[6]</sup>报道有高原反应的士兵中 58% 出现视网膜出血, 且 HAPE, HACE 与 HAR 有明显的相关性。

**1.2 临床特征** HAR 属于后天血管性视网膜病变, 眼底表现为静脉迂曲扩张、视盘水肿 (ODE)、视网膜出血 (HARH) 和棉絮斑 (Roth 斑)。Duane 等<sup>[7]</sup>首次报道高海拔登山者的视网膜 Roth 斑, 并证实 Roth 斑位于血管破裂处, 其白色中心是纤维蛋白-血小板血栓。Barthelmes 等<sup>[8]</sup>发现 Roth 斑与眼底出血的严重程度相关。HARH 常

位于视乳头旁的神经纤维层,呈火焰状、楔形或点状,Wiedman等<sup>[9]</sup>根据出血数量和面积进行HAR分级,为下降海拔高度或给予经验性治疗提供眼部参考依据。Bosch等<sup>[10]</sup>报道ODE发病率达59%,与大脑容积增大有关,提示脑水肿的发生。ODE和HARH均是视网膜缺氧易感性的眼底表现,而ODE发生更早,敏感度更高,因此在海拔上升中应主要观察视盘变化,到达目的海拔后参考HARH的数量和范围<sup>[8]</sup>。West等<sup>[11]</sup>报道高海拔登山者出现闪光感增加症状,大量喝水后缓解,提示可能存在玻璃体脱水牵拉视网膜。此外HAR可合并视网膜静脉阻塞、缺血性视神经病变、黄斑水肿、玻血等严重的玻璃体视网膜疾病<sup>[6]</sup>。

**1.3 危险因素** HAR是高原地区最常见的疾病之一,应作为有独立病因的临床疾病进行研究,其病因有局部、全身或遗传性的。HAR的独立危险因素主要包括个体易感性,目标海拔高度,上升速度和持续时间;此外AMS症状后继续上升海拔高度,既往HAR病史,眼部手术史,支气管炎或哮喘,年龄超过50岁,颈部手术或放射史,糖尿病视网膜病变和雪盲等均是导致HAR发生发展的危险因素<sup>[12]</sup>。Patton等<sup>[13]</sup>报道年龄、疾病、药物、吸烟以及个体瓦式效应在HAR的发病中起着一定作用。

## 2 HAR的发病机制

视网膜作为中枢神经系统的延伸对缺氧极其敏感。缺氧时大脑调节能力的改变是构成AMS和HACE的危险因素,而视网膜的血流是中枢神经系统中唯一可观察并测量的部分<sup>[14]</sup>。此外高海拔缺氧对视网膜细胞线粒体、分子生物的影响亦是重要机制。探讨HAR的发病机制对分析其发生发展,减少视功能损伤,促进防治高原病有着重要意义。

**2.1 血流动力学机制** 毛细血管内皮细胞的紧密连接组成内血-视网膜屏障(BRB),RPE组成外BRB,二者共同控制血与视网膜的分子通道<sup>[15]</sup>。目前多数研究认为缺氧破坏血-脑屏障导致HACE,视网膜与大脑有相似的调节功能,提示缺氧引起BRB损伤导致HAR。自动调节时视网膜血管扩张、血流量增加以保障眼部血液循环,血管对缺氧代偿机制的自动调节功能不足被认为是HAR的主要机制。脉络膜血管不具备自动调节功能,在缺氧时全负荷运行,这种功能差异性亦解释了HARH浅层比深层更常见的原因<sup>[16]</sup>。此外高海拔缺氧时体内Hct和Hb浓度增加,血液黏稠度升高,凝血功能亢进,血氧运输能力下降,造成微循环障碍及局部淤血,导致毛细血管破裂出血<sup>[17]</sup>。

**2.2 细胞线粒体机制** 线粒体是缺氧最直接的反应器,在细胞生命周期中扮演重要角色<sup>[18]</sup>。研究显示线粒体的改变是视网膜神经细胞缺氧损伤的重要环节,缺氧时细胞线粒体膜去极化,膜电位下降,呼吸链电子传递受阻及能量代谢障碍均可导致神经细胞凋亡<sup>[19]</sup>。而线粒体中代谢紊乱的高浓度自由基可造成细胞功能障碍和结构损伤,如自由基攻击蛋白质和酶致其结构破坏、功能丧失及活性降低;攻击DNA分子发生突变甚至断裂诱导机体病变<sup>[20]</sup>。自由基不仅可抑制基因转录降低抗氧化酶活性,而且可通过氧化修饰使抗氧化酶和非酶性抗氧化剂活性及含量降低,进一步提高自由基浓度,从而促使细胞凋亡,加剧组织损伤。

## 2.3 分子生物学机制

**2.3.1 缺氧诱导因子——HIF-1 $\alpha$**  HIF-1是缺氧诱导的

二聚体核转录因子,由HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ 两个亚基构成,前者决定其主要生物活性<sup>[21]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 活性与氧浓度密切相关,常氧下半衰期不足1min,主要通过泛素和蛋白酶体途径降解<sup>[22]</sup>。高海拔缺氧时HIF-1 $\alpha$ 表达增加,作用机制与降低或突变阻断其降解途径有关。HIF-1 $\alpha$ 可介导转录因子VEGF,EPO,COX-2,GLUTs-1,HO-1,iNOS及编码p53,p21,Bcl-2等基因进行缺氧适应调节<sup>[23]</sup>。研究缺氧对视网膜中HIF-1 $\alpha$ 及其转录因子的影响,有利于深入探讨HAR的发病机制,并提供治疗的新靶点。

**2.3.2 血管生成因子——VEGF** VEGF是唯一的血管内皮生长因子,可介导增加血管通透性,促进RPE细胞的有丝分裂。生理状态RPE细胞、周细胞和内皮细胞中VEGF呈低表达以维持眼部血管完整性。Grimm等<sup>[24]</sup>研究报道高海拔缺氧诱导视网膜HIF-1 $\alpha$ 与VEGF增强子的HRE结合,调节VEGF基因转录表达,从而增加血管通透性,促进血管内皮细胞分裂增生及移行,促使毛细血管基底膜降解形成新生血管(NV)。Kaur等<sup>[25]</sup>研究发现大鼠视网膜缺氧时VEGF表达升高,并上调水输送蛋白(AQ4)导致星形胶质细胞和Muller细胞水肿。

**2.3.3 细胞凋亡因子——p53** p53参与细胞凋亡、细胞周期、DNA修复和血管生成等重要生理病理过程,分为野生型(wt-p53)和突变型(mt-p53),常氧下呈低水平表达,其功能处于失活状态。缺氧影响p53的表达水平和蛋白活性,随着缺氧程度加重,p53蛋白积累增加及活性增强。缺氧时HIF-1 $\alpha$ 诱导高浓度的促凋亡蛋白表达,使p53蛋白稳定化而启动细胞凋亡途径<sup>[26]</sup>。An等<sup>[27]</sup>研究低压缺氧明显增加视网膜神经细胞HIF-1 $\alpha$ 的表达并调控p53增加,且二者呈正相关。表达增加的p53提高视网膜的能量代谢和血管生成以适应缺氧环境,而p53表达类型的选择决定了视网膜神经细胞的凋亡。

**2.3.4 炎症介导因子——NF- $\kappa$ B** 核因子NF- $\kappa$ B是促炎症基因表达的枢纽之一,在各种细胞中起着多向调节的功能。NF- $\kappa$ B特异性结合基因启动子或增强子序列的特定位点而促进转录和表达,在炎症应答、免疫反应和细胞分化增殖中有着重要调节作用<sup>[28]</sup>。缺氧诱导的氧化应激伴随着炎症反应,NF- $\kappa$ B对氧化应激敏感性高,其活化是缺氧转录反应的关键组成部分,可诱导多种细胞因子的表达。NF- $\kappa$ B的缺氧激活途径主要是I $\kappa$ B激酶复合体的经典途径及I $\kappa$ B $\alpha$ 的酪氨酸磷酸化途径<sup>[29]</sup>。此外NF- $\kappa$ B在细胞凋亡及NV形成中亦发挥重要作用。

## 3 HAR的中药应用

目前AS防治的主要措施是控制海拔上升速度和高度,或使用对症药物乙酰唑胺和地塞米松<sup>[30]</sup>。近年来抗缺氧药物、抗氧化剂和自由基清除剂的研究成为热点。Kaur等<sup>[25]</sup>研究报道褪黑素有效降低大鼠视网膜血管通透性,减少VEGF/NO的产生和血管渗漏,具有良好的抗缺氧作用效果。多种祖国中药应用于防治缺氧性疾病已取得较好疗效,中药的抗缺氧作用在HAR中亦有着潜在的临床价值和前景。

**3.1 人参** 人参的有效成分为人参皂苷Rg1,Rh2和Rg3,人参皂苷能降低细胞氧耗,保护神经元结构,提高缺氧耐受性和线粒体产能从而促进缺氧适应。李琳等<sup>[31]</sup>报道人参皂苷对大鼠缺氧脑组织的保护机制与HIF-1 $\alpha$ ,EPO及Caspase-3表达,组织内氧平衡调节,红细胞生成及抗凋亡作用有关。高秀芳等<sup>[32]</sup>研究急性缺氧性脑损伤发现人参

皂甙通过改善细胞能量代谢,降低 ROS, HIF-1 及 nNOS 的表达而达到保护作用。Rg1 通过激动 ER/GR, 下调 Bax, 上调 Bcl-2, 抑制 Cyt-C 释放和 caspases 活化, 从而抑制线粒体凋亡通路; 研究亦显示 Rh2 和 Rg3 可直接抑制 VEGF 表达来抑制内皮细胞参与 NV 形成<sup>[33]</sup>。陈清江等<sup>[34]</sup>报道 Rg3 可抑制癌细胞在常氧或缺氧下的增殖。临床应用已证实人参皂苷在防治 AS 中的有效性, 相关的作用机制需要临床及基础研究进一步阐释。

**3.2 红景天** 红景天的主要成分有红景天苷、酪醇、没食子酸和  $\beta$  谷固醇。Xu 等<sup>[35]</sup>报道红景天苷可激活 PI3K/Akt/mTOR 信号途径和 REDD1, 抑制 HIF-1 $\alpha$  表达和 ROS 产生, 防止氧化应激诱导的内皮细胞凋亡。Lee 等<sup>[36]</sup>研究表明红景天显著抑制缺氧大鼠肺水肿中 HIF-1 $\alpha$  表达, 通过 ROS-HIF 通路抑制 ET-1 和 VEGF 过度表达。周海涛等<sup>[37]</sup>研究显示红景天消除自由基损伤, 抑制线粒体过氧化脂质和增强抗氧化能力的作用机制与线粒体 SOD, GSH-Px 活性升高, MDA 含量减少有关。Zhang 等<sup>[38]</sup>发现红景天苷能保护心肌细胞免受缺氧诱导的细胞凋亡和坏死, 其机制与激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的磷酸化而诱导 HIF-1 稳定表达有关。相关研究均表明红景天在抗高原反应、脑缺血再灌注和心肌缺氧损伤中具有保护作用, 而红景天对 HAR 作用效果和机制的研究仍处空白阶段, 值得深入开展研究。

**3.3 黄芪** 黄芪具有清除氧自由基代谢产物, 防止生物膜脂质过氧化, 抗细胞凋亡和抗疲劳等作用。其有效成分是多糖 (APS)、黄芪总黄酮 (TFA) 和黄芪总苷 (AST)。高旭等<sup>[39]</sup>研究 APS 可提高小鼠低温耐寒和抗疲劳能力, 延长缺氧耐受时间并降低死亡率, 其作用机制与升高 SOD 活力并降低 MDA 含量有关。郑敏等<sup>[40]</sup>报道黄芪对超氧阴离子和脂质自由基均有一定清除作用。匡洪宇等<sup>[41]</sup>研究亦表明 TFA 抑制周细胞氧化应激损伤及凋亡的机制与降低 MDA/SOD 比值有关。高峰雨等<sup>[42]</sup>使用黄芪干预大鼠视网膜缺血再灌注模型后发现神经节细胞 Bcl-2 表达增强, Bax 表达减弱及细胞凋亡减少, 提示黄芪对视网膜神经节细胞具有保护作用。黄芪在 HAR 的应用研究将为防治提供新思路。

**3.4 蕨麻** 蕨麻具有抗缺氧、清除自由基和抗疲劳的作用, 蕨麻醇提取物及多糖均能通过清除自由基和抑制脂质过氧化使机体的抗氧化性增强。杨虎等<sup>[43]</sup>观察到蕨麻乙醇提取物预处理后可明显减轻大鼠低压缺氧造成的血管内皮损伤, 恢复 ET-1 和 CGRP 的动态平衡, 从而抑制血管收缩, 减轻组织缺血损伤, 增强抗低压缺氧作用。亦有研究表明蕨麻抑制凋亡调控基因 p53 的表达而降低细胞凋亡<sup>[44]</sup>。王鲁君等<sup>[45]</sup>研究蕨麻正丁醇部位 (NP) 对高原缺氧大脑的保护作用, 结果显示小鼠血清及脑组织中 SOD 活性升高, MDA 含量降低, 提示 NP 具有抗缺氧细胞膜氧化损伤的作用。卜婧等<sup>[46]</sup>亦表明 NP 可抑制 NO 大量产生, 提高线粒体琥珀酸脱氢酶活性, 保护氧化应激的神经元损伤。蕨麻的抗缺氧作用在防治 HAR 中有着良好的应用前景。

#### 4 展望

随着高原休闲、探险、旅行和经济的不断发展, 高原病的防治成为关注焦点和研究热点。早期高原耐受性评估能很大程度降低急性高原病发生的风险。目前大量文献报道了 HAR 的发病率及视网膜的病理改变, 而关于发病

机制、防治措施及对严重高原病预测性的实验研究仍十分欠缺。此外患有慢性或全身性疾病的人群前往高原地区其高原病的发病率及缺氧对原发病的影响研究尚属空白, 需要更多流行病学数据和实验研究进一步探讨。中药辨证防治高原病需要更深入的基础研究和临床试验, 以推广中药在高原疾病中的应用。

#### 参考文献

- Murdoch D. Altitude sickness. *Clin Evid (Online)* 2010;2010:1209
- Jha KN. High Altitude and the Eye. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 2012;1(3):166-169
- Honigman B, Noordewier E, Kleinman D, et al. Case report: high altitude retinal hemorrhages in a colorado skier. *High Alt Med Biol* 2001;2(4):539-544
- Thapa R, Paudyal G, Crandall AS, et al. Vitreo-retinal disorders at high altitude in Nepal. *Nepal J Ophthalmol* 2013;5(9):57-62
- 史凯, 张文芳, 周晓燕, 等. 青海省河南县 40 岁以上世居蒙古族人群眼底病的流行病学调查. *眼科研究* 2009;27(3):239-242
- Arora R, Jha KN, Sathian B. Retinal changes in various altitude illnesses. *Singapore Med J* 2011;52(9):685-688
- Duane TD, Osher RH, Green WR. White centered hemorrhages: their significance. *Ophthalmology* 1980;87(1):66-69
- Barthelmes D, Bosch MM, Merz TM, et al. Delayed appearance of high altitude retinal hemorrhages. *PLoS One* 2011;6(2):e11532
- Wiedman M, Tabin GC. High-altitude retinopathy and altitude illness. *Ophthalmology* 1999;106(10):1924-1927
- Bosch MM, Barthelmes D, Landau K. High Altitude Retinal Hemorrhages-An Update. *High Alt Med Biol* 2012;13(4):240-244
- West JB, Readhead A. Working at high altitude: medical problems, misconceptions, and solutions. *Observatory* 2004;124(1178):1-13
- Bloch KE, Turk AJ, Maggiorini M, et al. Effect of ascent protocol on acute mountain sickness and success at Muztagh Ata, 7546m. *High Alt Med Biol* 2009;10(1):25-32
- Patton N, Aslam TM, MacGillivray T, et al. Retinal image analysis: concepts, applications and potential. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(1):99-127
- Van Osta A, Moraine JJ, Mélot C, et al. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. *Stroke* 2005;36(3):557-560
- Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(6):622-647
- Willmann G, Fischer MD, Schatz A, et al. Retinal vessel leakage at high altitude. *JAMA* 2013;309(21):2210-2212
- Gradwell D. High Altitude Medicine and Physiology. *Occupational Medicine* 2014;64(1):71
- Solaini G, Baracca A, Lenaz G, et al. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2010;1797(6-7):1171-1177
- Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *Neuro Rehabilitation* 2010;26(1):5-13
- Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)* 2008;2(4):879
- Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology* 2009;24(2):97-106
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) pathway. *Sci STKE* 2007;2007(407):cm8
- Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell* 2010;40(2):294-309
- Grimm C, Wenzel A, Groszer M, et al. HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med* 2002;8(7):718-724

- 25 Kaur C, Sivakumar V, Yong Z, *et al.* Blood-retinal barrier disruption and ultrastructural changes in the hypoxic retina in adult rats: the beneficial effect of melatonin administration. *J Pathol* 2007;212(4):429-439
- 26 Greijer AE, Van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. *J Clin Pathol* 2004;57(10):1009-1014
- 27 An WG, Kanekal M, Simon MC, *et al.* Stabilization of wild-type p53 by hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ . *Nature* 1998;392(6674):405-408
- 28 Culver C, Sundqvist A, Mudie S, *et al.* Mechanism of hypoxia-induced NF- $\kappa$ B. *Mol Cell Boil* 2010;30(20):4901-4921
- 29 Taylor CT. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor- $\kappa$ B in hypoxic inflammation. *J Physiol* 2008;586(17):4055-4059
- 30 Zafren K. Prevention of high altitude illness. *Travel Med Infect Dis* 2014;12(1):29-39
- 31 李琳, 马慧萍, 姚娟, 等. 人参皂苷对缺氧大鼠的保护作用及其机制. *中医药导报* 2013;19(6):7-10
- 32 高秀芳, 施海明, 山纓, 等. 红景天对低氧条件下内皮细胞 HIF-1 $\alpha$ , HIF-1 $\beta$  和 VEGF 表达的影响. *中华中医药杂志* 2010;4:582-585
- 33 吴佳莹, 沈圆圆, 朱闻杰, 等. 人参皂苷 Rg1 经线粒体通路抗 A $\beta$  (25-35) 致原代大鼠皮层神经元凋亡. *浙江大学学报(医学版)* 2012;41(4):394-401
- 34 陈清江, 张明智, 张军辉. 人参皂苷 Rg3 对常氧和缺氧条件下 Eca-109 和 786-0 细胞 VEGF, HIF-1 $\alpha$  和 COX-2 表达的影响. *郑州大学学报: 医学版* 2011;46(1):63-67
- 35 Xu MC, Shi HM, Wang H, *et al.* Salidroside protects against hydrogen peroxide-induced injury in HUVECs via the regulation of REDD1 and mTOR activation. *Mol Med Rep* 2013;8(1):147-153
- 36 Lee SY, Li MH, Shi LS, *et al.* Rhodiola crenulata extract alleviates hypoxic pulmonary edema in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:718739
- 37 周海涛, 曹建民, 林强. 红景天对大鼠力竭游泳能力和心肌线粒体的抗氧化能力的影响. *沈阳体育学院学报* 2010;5:57-60
- 38 Zhang J, Liu A, Hou R, *et al.* Salidroside protects cardiomyocyte against hypoxia-induced death: A HIF-1 $\alpha$ -activated and VEGF-mediated pathway. *Eur J Pharmacol* 2009;607(1):6-14
- 39 高旭, 李丽芬, 刘斌钰. 黄芪多糖对小鼠应激能力和自由基代谢的影响. *中国预防医学杂志* 2010;2:120-121
- 40 郑敏, 杨宏杰, 张丹, 等. 黄芪提取液清除自由基的实验研究. *山东中医杂志* 2005;23(12):743-745
- 41 匡洪宇, 康英英, 马丽丽, 等. 黄芪总黄酮对高糖培养下牛视网膜血管周细胞凋亡的影响. *中华中医药杂志* 2008;23(3):250-252
- 42 高峰丽, 戚雪. 黄芪对大鼠视网膜缺血再灌注损伤中 Bcl-2 和 Bax 表达的影响. *国际眼科杂志* 2012;12(5):826-828
- 43 杨虎, 张永亮, 李灵芝. 蕨麻对急性低压缺氧大鼠的保护作用及对血清 ET-1, CGRP 水平的影响. *武警医学院学报* 2012;21(4):229-231
- 44 李建宇, 李灵芝, 龚海英, 等. 蕨麻对缺氧诱导心肌细胞凋亡的影响. *中华老年心脑血管病杂志* 2007;9(9):619-622
- 45 王鲁君, 张岭, 李灵芝, 等. 蕨麻正丁醇部位对急性低压缺氧小鼠的保护作用. *武警医学院学报* 2011;20(3):169-172
- 46 卜婧, 张永亮, 李灵芝, 等. 蕨麻正丁醇提取物抑制大鼠海马神经元缺氧所致一氧化氮生成的研究. *中国中西医结合急救杂志* 2013;20(4):201-204