

抗缺氧中药研究进展

王维刚^{1,2,3}, 阳志强^{2,3,4}, 李晓琳^{2,3}, 李茂星^{1,2,3,4*}

¹甘肃中医药大学药学院,兰州 730000;² 联勤保障部队第九四〇医院临床药学科;

³甘肃省高原药学行业技术中心,兰州 730050;⁴ 西北民族大学化工学院,兰州 730030

摘要:氧气是生命活动必不可少的物质基础,由高原低压低氧及呼吸系统疾病、心血管疾病等内外因素引起的缺氧可导致线粒体损伤,能量代谢紊乱,氧化应激,炎症爆发等一系列反应,进而损伤机体。研发安全、有效的治疗药物显得尤为重要。近年来大量研究表明,中药在抗缺氧方面有巨大的潜力。本文归纳总结了抗缺氧中药单体化合物、中药提取物及中药复方的研究进展,为抗缺氧中药的深入研究和开发提供思路,为其临床应用提供参考。

关键词:抗缺氧;缺氧损伤;单体化合物;中药提取物;中药复方

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2022)2-0344-14

DOI:10.16333/j.1001-6880.2022.2.019

Research progress of anti-hypoxic Chinese medicine

WANG Wei-gang^{1,2,3}, YANG Zhi-qiang^{2,3,4}, LI Xiao-lin^{2,3}, LI Mao-xing^{1,2,3,4*}

¹College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

²Department of Clinical Pharmacy, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA;

³Gansu Plateau Pharmaceutical Technology Center, Lanzhou 730050, China;

⁴Institute of Chemical Technology, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Oxygen is an essential material basis for life activities. Hypobaric hypoxia in high altitude, respiratory diseases, cardiovascular diseases and other internal and external factors can lead to mitochondrial damage, energy metabolism disorder, oxidative stress, inflammation and a series of reactions, and damage the body. It is particularly important to develop safe and effective therapeutic drugs. In recent years, a large number of studies have shown that Chinese medicine has great potential in anti-hypoxia. This paper summarizes the research progress of anti-hypoxic monomeric compound, extracts and compounds of Chinese medicine, providing ideas for the in-depth study and development of anti-hypoxia Chinese medicine, and providing reference for its clinical application.

Key words: anti-hypoxia; hypoxia injury; monomeric compound; Chinese medicine extracts; Chinese medicine compounds

氧气是生命活动重要的组成部分,氧气供应并扩散到组织中对于生存是必不可少的,对于氧气这样一个生命活动所必需的基本物质,细胞进化出了复杂的调控机制^[1]。然而,因环境问题(如高海拔地区)或自身原因(患有呼吸系统疾病等)等,缺氧情况仍然会在不同人群中出现,从而影响各项身体机能,诱导疾病的发生及加重病情的恶化。

临床上常用的抗缺氧药物一般是尼莫地平、地

塞米松等西药,对缺氧症状有一定的缓解作用,但其副作用较大,应用受到很大限制。而中药在抗缺氧方面有着独特的疗效,且毒副作用少,应用广泛,可通过提高机体急性缺氧耐力,提高动脉血氧分压及血氧饱和度,保护缺氧状态下神经系统、心血管系统等免受损伤,调控缺氧状态下机体能量代谢、提高机体抗缺氧能力,抑制缺氧诱导的细胞凋亡等方面,经多层次、多靶点预防对抗缺氧损伤,具有广阔的开发应用前景。

1 缺氧致各类机体损伤

人体各个器官都需要氧气,各个器官对氧气需求量各不相同。当供氧量低或者利用率减少的时候,机体便会因缺氧而产生过度的氧化应激,引发炎

收稿日期:2021-05-14 接受日期:2021-08-31

基金项目:甘肃省重点研发项目(20YF3FA035);拔尖培育项目(2021yxky001);甘肃省卫生行业科研计划(GSWKY 2020-41);“新冠肺炎(COVID-19)”应急医学科研项目(20yjky018)

*通信作者 Tel: 86-931-8994676; E-mail: limaox2020@aliyun.com

症反应、细胞凋亡及能量代谢紊乱等,从而导致各组织器官损伤,产生高原脑水肿、高原肺水肿、癌症及高血压等疾病^[2]。

1.1 脑损伤

缺氧首先会影响大脑,由于大脑本身没有葡萄糖和氧气的储备,它完全依靠血液循环来提供营养,因此大脑对局部缺血和缺氧的耐受性极差。缺氧可引起痉挛和增加血管的通透性,导致脑组织水肿,软化甚至坏死。人体可能会出现诸如注意力不集中、记忆力减退、思维缓慢、头昏眼花、嗜睡、耳鸣、焦虑和失眠等症状^[3]。

1.2 心肌损伤

心肌对缺氧也十分敏感,严重的心肌缺氧会引发心律不齐、心室颤动以致心脏骤停;严重或长期缺氧时,会导致心肌细胞酸碱值下降、心肌衰竭、心肌收缩力减弱、血压下降,最后导致血液循环衰竭^[2]。

1.3 肺损伤

缺氧还可以间接刺激呼吸中枢,引起通气增加,低氧患者会增加呼吸频率。缺氧时会引起肺小静脉血管收缩,阻力增加,导致肺动脉高压,同时肺毛细血管通透性增高,进而引发肺水肿,出现喘憋、呼吸困难等现象。肺动脉高压会使右心室射血阻力增加,并由于持续超负荷会出现右心功能衰竭^[4]。缺氧还可引起交感神经兴奋进而导致全身大部分血管收缩,但是,由于脑血管和冠状动脉受体不同反而可能因缺氧扩张,使机体暂时“牺牲”相对不重要的脏器以保证心、脑的供血、供氧,但若机体失代偿则会引起心、脑等重要器官缺氧,出现昏迷等症状^[5]。

1.4 视网膜损伤

视网膜作为神经系统的延伸,对缺氧非常敏感。低压缺氧状态下影响血-视网膜毛细血管屏障,进一步发生高原视网膜病变,主要表现为视网膜出血、视乳头水肿、棉絮斑等病变。高原缺氧环境还可增加视网膜细胞的氧化应激水平,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)大量释放诱导线粒体发生损害,进而导致内源性抗氧化防御系统失衡^[6]。

1.5 胃肠黏膜损伤

高海拔缺氧条件可导致胃肠黏膜损伤,无氧代谢增加而使代谢产物堆积,进一步加重对胃肠黏膜毛细血管的损害,致使微环境失衡,有害菌过度生长并移位而引发感染^[7]。严重的高原缺氧可通过PI3K/Akt/mTOR通路降低缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α)反应,从而减弱肠

黏膜屏障功能,并诱导免疫细胞和上皮细胞的炎症反应,从而生成大量炎症细胞通过级联反应将炎症损伤进一步扩大,促使胃肠道的黏膜屏障损伤^[8]。此外,由缺氧引发的过度自噬和凋亡也可能是造成胃肠黏膜损伤的原因。

2 中药单体化合物抗缺氧作用

2.1 多酚类

芒果苷(mangiferin, **1**) (见图1)是中药知母的主要活性成分。可通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路,增加脑组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量及p-PI3K、p-AKT、p-mTOR的表达,抑制缺氧缺血性脑损伤大鼠的细胞凋亡及炎症反应^[9]。

白藜芦醇(resveratrol, **2**)是从虎杖、葡萄等水果中提取的多酚类天然抗毒素,具有抗炎、抗凋亡的药理学作用。它能降低新生大鼠缺血缺氧损伤脑组织的含水量,降低脑组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)含量及B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)关联蛋白X(Bcl2-associated X, Bax)、cleaved-caspase-3、核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的蛋白表达,提高Bcl-2和SIRT1蛋白表达,通过调节SIRT1/NF- κ B通路抑制炎症及细胞凋亡,减轻新生大鼠缺血缺氧性脑损伤^[10]。还可通过调节GFAP、HIF-1、BDNF及NF- κ B的表达,发挥对高海拔缺氧诱导的视网膜损伤的保护作用^[11]。

姜黄素(curcumin, **3**)是姜黄中的活性成分,为一种Na⁺/K⁺-ATP酶不完全促进剂,对Na⁺/K⁺-ATP酶/Src/Erk信号通路具有双向调节作用。它可降低缺氧/复氧(hypoxia-reoxygenation, H/R)导致的LLC-PK1细胞Src磷酸化和Erk磷酸化蛋白水平的升高,通过抑制由ROS过量产生而激活的Na⁺/K⁺-ATP酶/Src/Erk信号通路来保护LLC-PK1细胞免受缺氧复氧损伤^[12]。

丹皮酚(paeonolum, **4**)是从中药牡丹根皮或徐长卿干燥根中提取的一种小分子酚类化合物,可减弱乳酸盐脱氢酶和肌酸激酶的释放,通过抑制微小RNA(miRNA)-155-5p的表达而减弱H/R导致的H9c2细胞损伤^[13]。

迷迭香酸(rosmarinic acid, **5**)是一种广泛存在于丹参、紫苏、夏枯草等中药中的天然酚酸类化合物,

具有较强的抗氧化、抗炎、抗肿瘤等活性。Chen 等^[14]研究发现,可上调血脑屏障连接蛋白 ZO-1、Claudin-5 和转运蛋白 P-gp mRNA 表达,激活 PI3K/

Akt 信号通路,进而保护 H/R 损伤的血脑屏障功能。

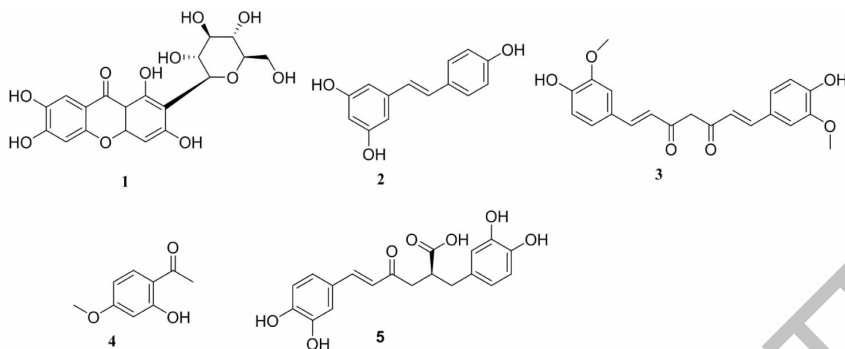


图1 具有抗缺氧作用的多酚类单体化合物结构式

Fig. 1 Structure formula of polyphenol monomer compound with anti-hypoxia effect

2.2 黄酮类

异甘草素(isoliquiritigenin, **6**) (见图2)是甘草中的重要活性成分,具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等作用,还可维持糖尿病大鼠心肌功能、代谢及心肌细胞结构正常。Yu 等^[15]研究发现,异甘草素可通过抑制 SETD7 表达而抵抗细胞凋亡及增强其抗氧化能力,从而对 H/R 损伤心肌细胞发挥保护作用。

蒙花苷(buddleoside, **7**)是新疆特有植物芳香新塔花总黄酮抗心肌缺血中主要的有效成分之一,具有抗衰老、抗缺氧及抗疲劳的作用。能抑制 H/R 损伤心肌细胞 Bax 蛋白表达并升高 Bcl-2 蛋白表达,抑制心肌细胞的凋亡,上调 p-Akt 的表达,通过调节 PI3K/Akt 信号通路减轻 H/R 对 H9c2 心肌细胞的损伤^[16]。

莽苳黄酮(moslosooflavone, **8**)是从苏州莽苳(*Mosla soochowensis* Matsuda)分离得到的一种黄酮化合物,能够提高 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)等抗氧化酶的活性而增强自由基清除能力,且抑制炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量及表达,降低脑组织氧化应激和炎症反应,对高原缺氧诱导脑组织损伤具有保护作用^[17]。

槲皮苷(quercitrin, **9**)是一种广泛存在于中药鱼腥草及苹果、洋葱等水果蔬菜中的黄酮醇,可通过逆转缺氧环境下 PC12 细胞中 p-Akt 表达下降和 Cleaved caspase-3 表达升高,并升高 Bcl-2/Bax 比值,激活 Akt 信号通路而提高缺氧环境下神经细胞活性并降低凋亡水平,发挥对神经细胞的保护作用

用^[18]。

表儿茶素(*L-epicatechin*, **10**)是一种广泛存在于茶叶、葡萄等植物及儿茶、山楂、何首乌等中药中的黄烷醇类化合物,可抑制 H/R 损伤心肌细胞高迁移率族蛋白 B(high mobility group protein B, HMGB)1/Toll 样受体(toll like receptors, TLR)4/NF- κ B 信号通路 HMGB1、TLR4 mRNA 和蛋白表达及 NF- κ B p65 mRNA 的表达,通过调控 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路抑制缺血再灌注损伤细胞凋亡的作用^[19]。

田蓟苷(acacetin-7-*O*- β -D-galactopyranoside, **11**)是从香青兰中提取的一种天然活性成分,可通过抑制 ROS 产生、升高基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinase, MMP),激活 LXR- α /Akt 通路,调节 P-p38 MAPK 凋亡通路蛋白而发挥抑制线粒体介导的内源性细胞凋亡程序,从而抑制 H/R 诱导的 H9c2 心肌细胞损伤^[20]。

黄芩苷(baicalin, **12**)是中药黄芩中的主要有效成分,可提高细胞微 miRNA-133b 水平,提高细胞活力并抑制细胞凋亡,进而保护心肌细胞免受 H/R 损伤^[21]。

三叶苷(trilobatin, **13**)是从多穗柯(甜茶)嫩叶中提取得到的二氢查尔酮类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗糖尿病等活性,常被用作天然甜味剂。Wang 等^[22]研究发现,三叶苷可上调 miRNA-539-5p 表达,从而有效降低缺氧缺糖诱导的心肌细胞损伤。

2.3 苯丙素类

毛蕊花糖苷(verbascoside, **14**) (见图3)和松果菊苷(echinacoside, **15**)是肉苁蓉中主要活性成分,

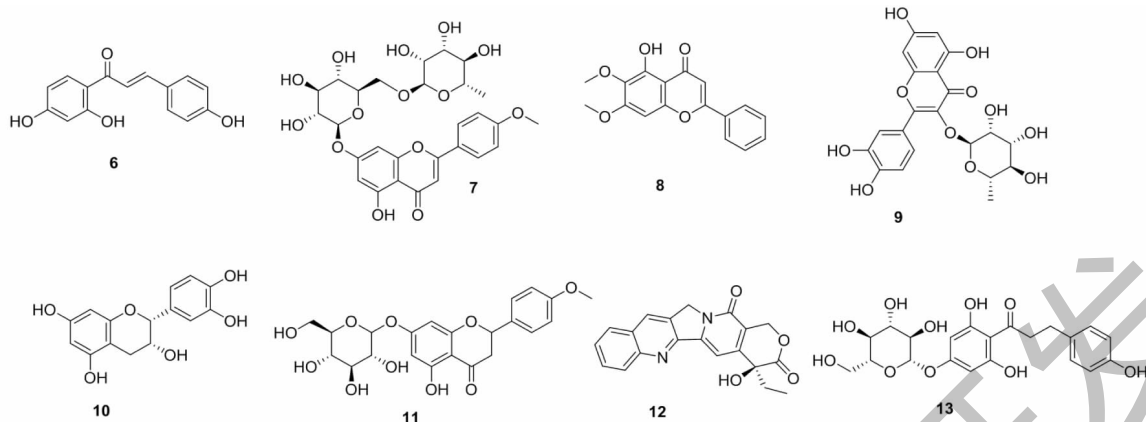


图2 具有抗缺氧作用的黄酮类单体化合物结构式

Fig. 2 Structure formula of flavonoid monomer compound with anti-hypoxia effect

可改善低压低氧大鼠肝脏和骨骼肌细胞水肿和炎症浸润,提高高原缺氧环境中的作业效能^[23]。还可降低脑和海马组织中的MDA含量,增加GSH含量和T-SOD酶活性,减轻低压低氧引起的脑组织氧化损伤;提高海马组织中mTOR和P70S6K的mRNA和蛋白表达,降低4E-BP1的mRNA与蛋白表达以及Caspase-3的蛋白表达,通过激活低氧条件下抑制的PI3K/Akt/mTOR-HIF-1 α 信号通路,减轻脑组织损伤,从而发挥对高原缺氧认知功能损伤的保护作用^[24]。

红景天苷(salidroside, **16**)是红景天中的主要活性成分,临床上用于治疗高海拔性肺疾病,可上调自噬相关蛋白Beclin-1的表达和微管相关蛋白轻链LC3 II/I的比值,减轻自噬,减轻低氧大鼠心肌细胞及缺血缺氧大鼠海马神经元凋亡,起到心肌及神

经的作用^[25]。可增强CoCl₂致缺氧条件下的PC12细胞活力,促进mTOR以及下游蛋白4EBP1的磷酸化水平,通过激活mTOR-4EBP1通路,从而提高ATP含量,减轻缺氧所致的PC12神经细胞损伤^[26]。还可升高闭锁蛋白(occludin)和与其连接的紧密连接蛋白-1(zonulaoccludens protein-1, ZO-1)的表达,改善缺氧缺血大鼠血脑屏障^[27]。

刺五加苷B(syringin, **17**)为刺五加的主要活性成分之一,具有保护神经、抗缺血和抗运动型疲劳等作用。研究表明^[28],刺五加苷B激活PI3K/Akt信号通路而抑制神经元凋亡,对H/R诱导的SD大鼠皮层神经元损伤具有神经保护作用。

对香豆酸(*p*-hydroxycinnamic acid, **18**)是一种广泛存在于人参、红花、菟丝子等多种中药中的苯丙酸,具有抗氧化、抗炎、保护心脏和免疫调节等作用。

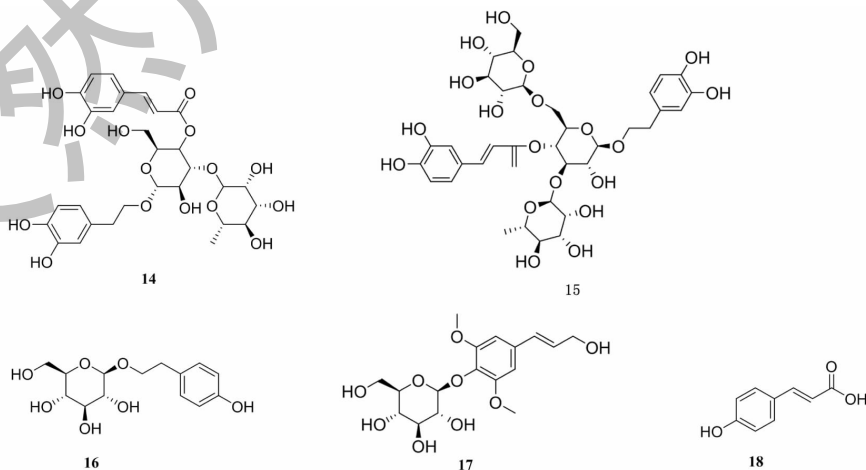


图3 具有抗缺氧作用的苯丙素类单体化合物结构式

Fig. 3 Structure formula of phenylpropanoid monomer compound with anti-hypoxia effect

Chu 等^[29]研究发现,对香豆酸可提高小鼠肺组织 Na^+/K^+ -ATP 酶活力与抗氧化能力,降低 IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子,进而预防急性缺氧下肺水肿的产生。

2.4 皂苷类

人参皂苷 (ginsenoside, **19**) (见图 4) 是人参中主要的药理活性成分之一,其中人参皂苷 R_{g_1} 是关键生物活性成分,可抑制 H/R 导致的心肌细胞凋亡和 caspase-3 的活性,促进核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2) 核转录,同时可增强下游基因 HO-1 表达,通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路保护心肌细胞^[30]。

积雪草苷 (asiaticoside, **20**) 为中草药积雪草五环三萜皂苷类提取物,能够减少心肌氧自由基 MDA 生成,增加心肌氧自由基清除剂 SOD 的生成等途

径,增强心肌细胞抗氧化能力;通过抑制 NF- κ B 的生成及减少心肌细胞凋亡,发挥对心肌细胞缺血缺氧损伤的保护作用^[31]。

三七皂苷 R_1 (notoginsenoside R_1 , **21**) 是从中药三七中分离出来的活性成分,对神经损伤具有保护作用,可以减少脑缺血损伤小鼠的脑梗死面积,减少缺氧诱导的心肌细胞凋亡。通过下调 NF- κ B 信号,减轻缺氧诱导 PC12 心肌细胞损伤^[32]。

黄芪甲苷 (astragaloside A, **22**) 是一种羊毛脂醇形的四环三萜皂苷,为黄芪药材的定性定量指标,是黄芪的主要有效成分。黄芪甲苷可通过调节线粒体形态动态稳定,维持线粒体功能,抑制 ROS 过度合成,改善氧化应激内环境,并减轻细胞凋亡,从而发挥抗心肌细胞缺氧复氧损伤作用^[33]。

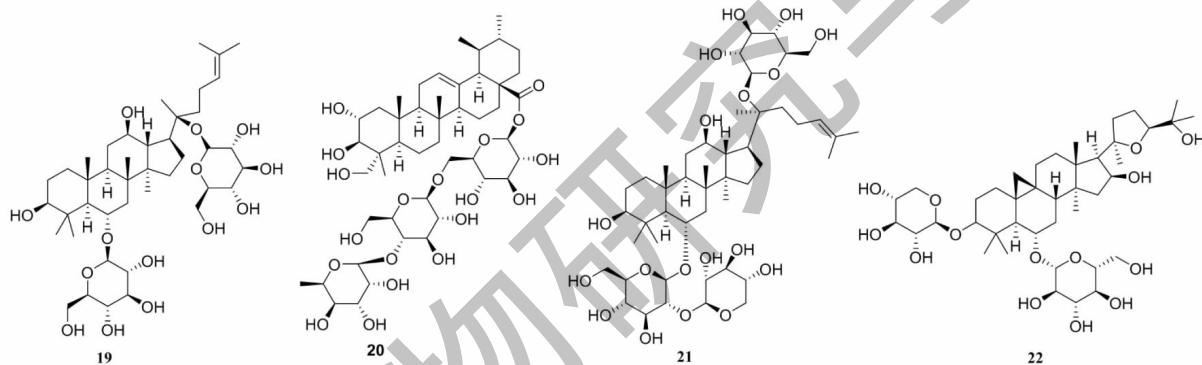


图 4 具有抗缺氧作用的皂苷类单体化合物结构式

Fig. 4 Structure formula of saponin monomer compound with anti-hypoxia effect

2.5 萜类及挥发油

龙胆苦苷 (gentiopicroside, **23**) (见图 5) 属于裂环环烯醚萜类化合物,主要从龙胆科龙胆属植物龙胆和秦艽中提取,具有抗炎、保肝、利胆等作用。Chen 等^[34]研究发现,龙胆苦苷可通过激活 AMPK/Nrf2 信号通路,发挥抗氧化作用和调节机体能量代谢,进而保护缺血缺血性脑损伤大鼠心肌线粒体,并修复心肌组织损伤。

西红花苷 (crocin, **24**) 是西红花的主要活性成分之一,能通过上调 Bcl-2 表达,下调 Bax 和 caspase-3 表达,抑制缺血缺氧损伤大鼠的心肌细胞凋亡,进而缓解心肌组织氧化应激损伤^[35]。

芍药苷 (paeoniflorin, **25**) 是存在于赤芍、白芍和丹皮等中药中的一种萜烷单萜苷,可激活 SIRT1/NF- κ B 信号通路,降低新生大鼠脑组织的氧化应激

损伤,并改善其认知功能^[36]。

丹参酮 II A (tanshinone II A, **26**) 为二萜化合物,是丹参的主要活性成分,具有抗氧化、抗炎及保护血脑屏障等作用。可通过降低海马氧化应激水平,提高氧自由基清除能力而保护海马神经元,进而改善高原缺氧致大鼠认知功能障碍^[37]。

β -细辛醚 (β -asarone, **27**) 是石菖蒲挥发油的主要成分,占挥发油成分的 83.75%。 β -细辛醚极易透过血脑屏障,可抑制缺血再灌注脑损伤大鼠神经细胞凋亡。Ma 等^[38]研究发现, β -细辛醚可作为配体结合到 NMDAR,刺激 NR2B 基因表达升高,调节 NMDAR 功能并减弱 NMDAR 过度激活,抑制缺氧造成的细胞凋亡,产生保护缺氧损伤 PC12 细胞的作用。

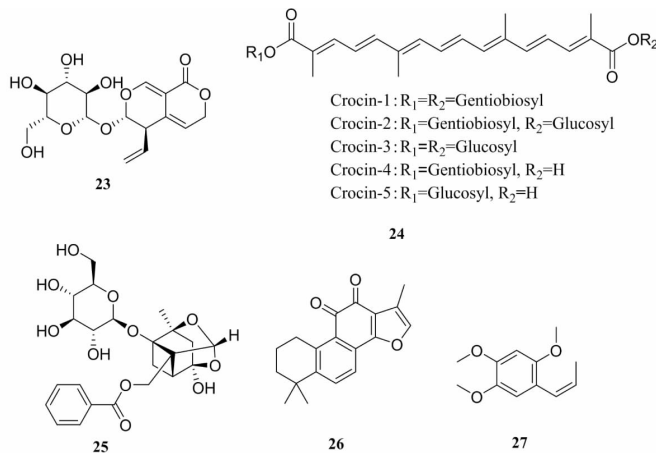


图5 具有抗缺氧作用的萜类及挥发油单体化合物结构式

Fig. 5 Structure formula of terpenoids and volatile oil monomer compound with anti-hypoxia effect

2.6 生物碱类

东莨菪碱 (scopolamine, **28**) (见图6) 是中药洋金花中的指标性成分,为 M 胆碱受体阻断药,临床可有效改善新生儿缺血缺氧性脑病患儿的临床症状,对重型颅脑损伤也有保护作用。Wang 等^[39] 研究发现,东莨菪碱可下调 Bax 及上调 Bcl-2 的表达,抑制 H/R 诱导的心肌细胞凋亡,降低 MDA、LDH 和 CK 水平,减轻 H/R 诱导的心肌细胞氧化损伤,通过调控微小 RNA-15b 的表达而抑制 PI3K/Akt 信号通路的活化从而保护 H/R 损伤的心肌细胞。

氧化苦参碱 (oxymatrine, **29**) 是苦参中主要活性

成分,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化等药理活性明显抑制作用,临床常用于辅助治疗肝炎、肿瘤等疾病。它可通过抑制 TGFβ1/Smad3 通路来减轻缺氧缺血诱导的细胞线粒体功能障碍、氧化损伤和凋亡,从而保护角质形成细胞的存活,具有治疗慢性创面愈合的潜力^[40]。

黄连素 (berberine, **30**), 是从黄连根茎中提取的一种生物碱,具有抗炎、抗氧化和抗癌等多种药理作用。它可上调 miRNA-29b 表达,负向调控其靶基因 PTEN 蛋白的表达,发挥其对 H/R 损伤 H9c2 细胞的保护作用^[41]。

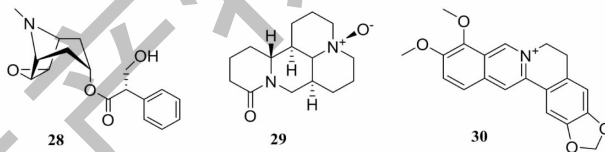


图6 具有抗缺氧作用的生物碱类单体化合物结构式

Fig. 6 Structure formula of alkaloid monomer compound with anti-hypoxia effect

3 中药提取物抗缺氧作用

Shi 等^[42] 采用水提-醇沉法从蕨麻 (*Potentilla anserina* L.) 中制备得到蕨麻多糖,发现蕨麻多糖可显著降低缺氧大鼠脑、肺含水量,通过降低脑、肺组织 MDA 和 IL-1β 含量,并提高 SOD 活性,从而有效抑制缺氧引起的脑水肿和肺水肿。铁皮石斛多糖可以清除氧自由基,升高 Bcl-2、降低 Bax 蛋白的表达,发挥抗氧化及抗细胞凋亡作用,增强 H/R 损伤视网膜组织对缺血、缺氧的耐受力^[43]。枸杞多糖是枸杞果实中重要活性成分,可以抑制缺糖缺氧损伤后的 HK-2 细胞凋亡,并促进其增殖,从而降低肾缺血缺

氧损伤,其机制可能与改善线粒体功能、抑制细胞自噬蛋白表达有关^[44];还可降低大鼠血清乳酸和尿素氮水平,增加肝脏和肌肉糖原含量,延长力竭游泳时间,能延长常压缺氧试验中小鼠缺氧存活时间,表明枸杞多糖具有抗疲劳和抗缺氧作用^[45]。Tao 等^[46] 发现,黄芪水提物可降低高原缺氧大鼠血清、脑、肝脏和肌肉组织 BUN、LD、LDH 含量,升高 GSH、HG、MG 含量,显著延长缺氧大鼠力竭游泳时间,对高原缺氧引起的运动能力降低具有改善作用;还可调节 4E-BP1/mTOR/P70S6K 信号通路,减轻氧化损伤,抑制细胞凋亡,改善海马组织 CA1 区组织形态,减

轻神经元损伤程度,从而发挥对高原认知功能损伤的保护作用。黄芪多糖可促进 p-Akt、p-mTOR、Bcl-2 的表达,抑制 Cleaved Caspase-3、Bax、Beclin1、LC3-I、LC3-II、P62 的表达,使 Bcl-2/Bax 比值显著升高,LC3-II/LC3-I 比值显著降低,激活 Akt/mTOR 通路,从而抑制 H/R 诱导的乳鼠心肌细胞凋亡与自噬^[47]。北五味子多糖能显著延长小鼠负重游泳时间及常压耐缺氧时间,降低小鼠血清乳酸和血清尿素氮的浓度,提高运动后乳酸脱氢酶活性和小鼠体内肝糖原的储备量,具有良好的抗缺氧、抗疲劳活性^[48]。山药多糖可抑制缺氧的神经细胞线粒体损伤,下调 Caspase-3、Bax mRNA 等凋亡相关基因与蛋白的表达,上调 Bcl-2 mRNA 及蛋白的表达,提高 Bcl-2/Bax mRNA 及蛋白的比例,有效抑制神经细胞缺氧性凋亡及 H/R 诱导的神经细胞早期凋亡^[49]。党参多糖能显著改善缺氧缺血性脑损伤模型大鼠神经功能,减轻脑水肿和病理改变,其机制可能与介导 Nrf2 信号通路,抑制细胞凋亡,降低 Bax 表达,上调 Bcl-2 表达,增加 bFGF、BDNF、PSD95、SYP、Nrf2 和 HO-1 表达有关^[50]。太子参多糖预处理心肌细胞可明显降低 H/R 诱导的心肌细胞 LDH 释放量及 RIPK3 表达的水平,减少心肌细胞死亡数量,减轻心肌细胞坏死的损伤程度,在 H/R 诱导的心肌程序性坏死中起保护作用^[51]。地黄多糖能够改善抗氧化酶活性,上调抑凋亡基因 Bcl-2 表达、下调促凋亡基因 Bax 表达,提高 Bcl-2/Bax 表达,以及抑制促凋亡蛋白 Caspase-3 表达,通过抑制氧化应激损伤和细胞凋亡,对 H/R 损伤乳鼠心肌细胞起到一定的保护作用^[52]。当归多糖可上调 Nrf2 表达,提高心肌细胞内抗氧化自由基酶的表达,降低由 H/R 所导致心肌细胞的氧化应激反应,从而抑制心肌细胞凋亡^[53]。灵芝多糖可以抑制 H/R 诱导的心肌细胞凋亡,减少 ROS 产生,促进超氧化物歧化酶的表达,使线粒体膜电位升高,减少线粒体细胞色素 C 向质的释放,保护心肌细胞免受 H/R 损伤^[54];还可改善缺氧诱导的氧化应激,减少缺氧损伤引起的人脐静脉内皮细胞的凋亡^[55]。此外,白术多糖可改善缺氧对神经细胞生长的抑制,抑制 H/R 诱导的神经细胞早期凋亡^[56]。黄精多糖可通过抑制 TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路及抑制凋亡,发挥对 H/R 诱导的 H9c2 心肌细胞的保护作用^[57]。白扁豆多糖可增强 H/R 损伤胎鼠大脑皮层神经细胞的活性,减少细胞凋亡^[58]。天冬多糖可上调 E 钙黏素表达,下调 N 钙

黏素和波形蛋白表达,通过逆转缺氧诱导的上皮间质转化,抑制缺氧诱导的人肝癌细胞迁移^[59]。

茶多酚是一类从茶叶中提取的多酚类复合物,具有强大的抗氧化和抗炎能力,在降压、降脂等保护心血管方面具有很好的作用。茶多酚能够降低 MDA 含量及增加 CAT、SOD 和 GSH-Px 的活性,减少 MPO、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 含量,抑制 MAPK/NF- κ B 通路相关蛋白 p38、JNK、ERK1/2 和 p65 的表达,发挥抗氧化及抗炎作用,进而保护 H/R 损伤的 H9c2 大鼠心肌细胞^[60]。蕨麻正丁醇提取部位能够提高低压低氧大鼠脑组织抗氧化能力,提高对自由基的清除力,减轻膜脂质过氧化损伤,进而保护脑组织免受低压低氧损伤^[61]。蕨麻多酚能够通过下调心肌细胞 p53 和 Bax 水平,上调 Bcl-2 表达,抑制心肌细胞凋亡,从而减轻缺氧导致的心肌损伤^[62]。

Sun 等^[63]采用 D-101 大孔树脂从九龙藤分离得到其总黄酮,纯度为 48.95%。后经其课题组研究发现,九龙藤总黄酮可下调 LC3、P62 基因及 Cathespin D 蛋白表达,上调 P62 蛋白表达,减小 LC3-II/LC3-I 比值,抑制自噬,从而减轻心肌缺血/缺氧损伤^[64]。Liu 等^[65]采用 80% 乙醇超声提取得到橘络黄酮粗提物,经大孔树脂分离得到橘络黄酮,纯度为 52%,并研究发现橘络黄酮可抑制细胞内 TR3 向线粒体移位,提高缺氧肠平滑肌细胞线粒体膜电位水平,同时降低 caspase-3 和 caspase-8 酶活性,抑制线粒体凋亡通路的活化,继而保护肠平滑肌细胞免受缺氧损伤。山楂叶总黄酮可通过调控 miR-133b 靶向下调 RBMX 的表达改善 H/R 诱导的神经细胞损伤^[66]。刺五加总黄酮可明显抑制血清中 TNF- α 的表达,促进 NGF 和 BDNF 的表达,调控脑组织 HDAC1 和 KCC2 mRNA 和蛋白表达,从而发挥对新生缺血缺氧性脑损伤大鼠脑组织的保护作用^[67]。Gong 等^[68]发现,主要成分为黄酮类化合物的银杏叶提取物可降低高原低氧诱导引起的脑含水量的升高,对低氧暴露下血脑屏障通透性增高具有一定抑制作用。

人参果总皂苷是五加科植物人参(*Panax. ginseng* C. A. Mey)果实中主要有效成分,可通过增加细胞增殖率,减轻细胞自噬,升高 SOD 含量,降低 MDA 和 LDH 含量,从而减轻 H/R 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤^[69]。三七总皂苷是中药三七的主要活性成分,可降低自噬相关蛋白 Atg5、Beclin-1 表达和 LC3 II/LC3 I 比值,提高磷酸化的 PI3K、Akt、

mTOR 蛋白表达,通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,从而减轻 H/R 诱导的 H9c2 细胞损伤^[70]。

当归挥发油可降低自噬相关蛋白 Beclin-1 的表达及 LC3 II/LC3 I 比值,通过抑制自噬而降低 H/R 诱导的心肌细胞损伤^[71]。Li 等^[72]采用水蒸气蒸馏法从白术根茎中提取得到白术挥发油,发现其具有良好的 DPPH 清除能力,且连续灌胃白术挥发油 28 天能显著延长小鼠常压缺氧下存活时间和断头喘气时间,增加亚硝酸钠中毒后呼吸次数,显著降低血 MDA 水平并提高 SOD、CAT 活性,具有良好的抗缺氧作用。藏荆芥挥发油可显著延长小鼠常压耐缺氧存活时间和断头后张口喘气时间,具有良好的抗缺氧作用,还可明显延长小鼠力竭游泳时间,增加肝糖原和肌糖原含量,具有良好的抗疲劳作用^[73]。

麻花秦艽醇提物可提高高原缺氧大鼠心肌组织和脑组织 SOD 及 CAT 活性,降低 MDA 和 NO 含量,提高心肌及脑抗氧化能力;降低脑组织中乳酸脱氢酶的活力和乳酸的含量,升高心肌及脑组织 ATP 酶活性及含量,升高心肌组织 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶含量,调节心肌及脑能量代谢;降低肺组织炎症相关因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的含量,

从而降低高原缺氧导致的心肌、脑及肺损伤^[74]。矮垂头菊乙醇提取物在体外具有良好的自由基清除活性,尤其是对超氧阴离子的清除作用优于维生素 C,能够显著延长缺氧常压密闭小鼠的存活时间,提高缺氧小鼠心脑血管组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活力,对缺氧小鼠心脑血管组织损伤具有良好的保护作用^[75]。丹参水提取物可通过激活 PI3K/Akt 信号通路,提高 Akt 蛋白的磷酸化和 Bcl-2/Bax 比值,减轻心肌细胞的凋亡,进而发挥对急性心肌缺氧缺血大鼠的保护作用^[76]。

4 中药复方抗缺氧作用

中药复方是由两味或两味以上药味配伍组成,其以低毒、高效、安全的优势在抗缺氧损伤的药物研发中发挥着重要作用。复方中不同药物的化学成分协同作用于机体,可以多靶点、多层次发挥抗氧化、抗凋亡和调节细胞能量代谢等作用,改善由缺氧引起的机体各部位损伤,继而抑制缺氧相关疾病的发生发展。如生脉散可降低急性缺氧引起的血清促红细胞生成素、心钠素、N-脑钠肽、肾素、血管紧张素 II 及醛固酮含量的升高,从而预防急性高原病^[77]。相关抗缺氧中药复方及其作用机制见表 1。

表 1 抗缺氧中药复方及其作用机制
Table 1 Anti-hypoxia Chinese herbal compound and its mechanism

名称 Name	组成 Composition	抗缺氧作用及机制 Anti-hypoxia effect and mechanism	参考文献 Ref.
麝香通心滴丸	人工麝香、蟾酥、丹参、人工牛黄、熊胆粉、冰片、人参茎叶总皂苷	上调 H/R 损伤 H9c2 心肌细胞 HIF-1 α 及其下游基因 BNIP3,保护心肌细胞 H/R 损伤;并降低 Bax 的表达,上调 Bcl-2 的表达,抑制细胞凋亡,在 H/R 损伤中发挥心脏保护作用。	78
丹红注射液	丹参、红花	激活 H/R 损伤原代心肌细胞 Akt 和 ERK1/2,抑制 H/R 造成的线粒体能量代谢障碍,维持线粒体储备能力,缓解 H/R 诱导的心肌细胞损伤。	79
珍宝丸	石膏、土木香、檀香、红花、丁香、木香、珍珠、水牛角、苘麻子、地锦草、白菖胜等 29 味纯天然药材	减轻窒息心脏骤停脑缺血缺氧大鼠脑水肿,且降低脑组织 MDA 含量、升高 SOD 含量、激活 HIF-1 α ,减轻氧化应激,同时,使 SUMO1、2、3 表达升高,激活缺氧应激下神经系统内源性保护机制;降低缺氧性脑损伤新生大鼠脑组织中 p53 蛋白的表达,下调脑组织中细胞色素 C、Caspase-3 的蛋白含量,缓解脑细胞凋亡。	80
活血解毒方	赤芍、川芎、黄连	通过调控 PI3K 信号通路,降低凋亡相关蛋白 Cleaved caspase-3、 β -Catenin、p-p65 表达,增加 Bcl-2 表达,通过抑制细胞凋亡,降低 H/R 诱导的 H9c2 心肌细胞损伤。	81
丹红化瘀口服液	丹参、当归、川芎、桃仁、红花、柴胡和枳壳	降低细胞 MDA 水平和升高 GSH-Px 水平下调细胞 HIF-1、VEGF、VEGFR1、VEGFR2 及 iNOS mRNA 表达,通过抗氧化作用减轻氯化钴诱导的人脐静脉内皮细胞缺氧损伤。	82
健脾通络饮	当归、川芎、赤芍、桃仁、红花、黄芪、山茱萸、熟地黄、鸡血藤、水蛭	保护 H/R 损伤神经细胞 SH-SY5Y,其机制可能与其下调凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bax 表达有关。	83
参茸益精片	人参、黄芪、女贞子、当归、丹参、土炒白术、土炒山药、五味子、地榆、炒山楂、锁阳、鹿茸、麦冬、枸杞子	通过增加 ChAT 和 PKC 表达,降低 Caspase-3、Caspase-9 和 AQP4 表达,增加 SOD 活性,降低 MDA 活性,保护急性高原缺氧大鼠脑损伤。	84

续表 1 (Continued Tab. 1)

名称 Name	组成 Composition	抗缺氧作用及机制 Anti-hypoxia effect and mechanism	参考文献 Reference
归芪益母汤	当归、黄芪、益母草	延长常压缺氧、减压缺氧和氰化钾所致组织缺氧小鼠存活时间,抑制急性缺氧雄性小鼠 O_2^- 及 MDA 的生成。	85
黄芪防风汤	黄芪、防风	延长小鼠耐缺氧时间,且增强小鼠抗疲劳能力,其机制可能与调节小鼠体内代谢,降低血清尿素氮和血乳酸水平有关。	86
开心散	人参、远志、茯苓、石菖蒲	能增强缺氧小鼠脑组织中 SOD 活力并降低 MDA 含量,以减轻缺氧小鼠脑组织中的氧化应激损伤,发挥抗缺氧作用;还可调节能量储备和降低肌肉中乳酸浓度,发挥抗疲劳作用。	87
芪胶升白胶囊	大枣、阿胶、人参、淫羊藿、黄芪、苦参、当归	提高小鼠耐常压缺氧及化学性缺氧能力,其机制可能是通过升高血红蛋白浓度及 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶活力,改善细胞能量代谢,提高抗应激能力。	88
生脉散配方颗粒及加味方剂	人参、麦门冬、五味子	可降低急性缺氧引起的血清促红细胞生成素、心钠素、N-脑钠肽、肾素、血管紧张素 II 及醛固酮含量的升高,预防急性高原病,且活血生脉散(生脉散+丹参)效果更佳。	77
五子衍宗丸	枸杞子、菟丝子、五味子、覆盆子、车前子	提高线粒体呼吸链酶复合体活动,减少 mtDNA 缺失,提高线粒体 ATP 合成,发挥抗缺氧、抗疲劳作用。	89
新黄芪茯苓复方	黄芪、茯苓、当归、党参、丹参、首乌藤	可以延长小鼠常压密闭缺氧存活时间,具有抗缺氧作用。其机制可能是通过提高小鼠血清中 CAT、SOD、T-AOC 和 GSH 的活力,降低 MDA 含量,清除过量的氧自由基,减少机体氧化损伤;通过提高心肌组织和脑组织中 Na^+ K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} Mg^{2+} -ATP 酶的活力,改善常压缺氧小鼠心肌和脑组织能量代谢,进而对抗缺氧造成的心肌和脑组织损伤。	90
血府逐瘀汤	桃仁、红花、当归、生地黄、牛膝、川芎、桔梗、赤芍、枳壳、甘草、柴胡	延长氰化钾、亚硝酸钠、异丙肾上腺素、结扎两侧颈总动脉和常压密闭下缺氧小鼠存活时间,机制可能为抗异丙肾上腺素而加快心率和降低肾上腺素,减少机体耗氧量,增强心肌和脑耐缺氧作用;通过影响 HMEC-1 细胞活性,增殖、迁移、黏附及体外血管腔形成能力各环节等促进血管新生的作用,从而改善缺氧下机体环境,避免缺氧引起组织细胞损伤,其机制可能与下调 EphB4,上调 EphrinB2 的表达有关。	91
健脾补土组方	人参、白术、茯苓、黄芪、薏苡仁、山药、炙甘草	上调 H/R 损伤神经元 PI3K、Akt mRNA 及蛋白表达水平,通过级联反应进一步下调凋亡因子 Caspase-3 和 Caspase-8 水平,进而减少 H/R 损伤新生大鼠神经元的凋亡。	92
当归补血汤	炙黄芪、当归	促进 VEGF 及其受体促血管生成相关因子 VEGFR1 和 VEGFR2 的表达,抑制抗血管生成因子 sVEGFR1 和 sVEGFR2 的表达,表现出促进血管生成作用;可提高 H/R 损伤大鼠心肌细胞 Bcl-2 和 HIF-1 α 的 mRNA 表达水平,降低 ROS、CytC 和 p53 的 mRNA 表达,通过提高抗氧化酶/氧化酶体系水平及抑制心肌细胞凋亡,发挥保护心肌作用。	93
人参首乌方	红参、制何首乌	升高细胞 SOD 活性,提高 GSH 及 MMP 水平,减少细胞内 ROS、MDA 生成和 LDH 漏出,抑制 Caspase-3、9 的活性,上调 Bcl-2 蛋白的表达,具有显著的抗氧化、抗凋亡活性,抑制 H/R 诱导的皮质神经元细胞凋亡,降低缺血、缺氧性脑损伤。	94
丹参通络解毒汤	丹参、生地黄、金银花、连翘、玄参、麦冬、黄连、栀子、檀香、黄芪、当归、川芎、红花、水蛭	降低 LDH 含量,抑制 Beclin 1 蛋白表达,促进 p62、VEGF 蛋白表达,通过抑制细胞自噬、促进血管生成,从而保护 H/R 大鼠心肌微血管内皮细胞。	95
麝香黄芪复方滴丸	黄芪、当归、赤芍、红花、桃仁、麝香、冰片	促进脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞 Claudin-5、JAM-A、Occludin、ZO-1 蛋白表达,修复血脑屏障,降低缺血缺氧性血脑屏障的通透性。	96
抗高原病方	丹参、三七、西洋参、红花、砂仁、檀香、山楂、冰片	上调小鼠心脏组织中 GS ^[120] H、MDA、SOD、CAT 的表达,同时上调脑组织中 MDA、 H_2O_2 、SOD 的表达,通过增强体内抗氧化酶的活性,促进自由基的清除,降低机体氧化应激,改善能量代谢,提高小鼠的抗缺氧能力。	97
芪参益气滴丸	黄芪、丹参、三七、降香	上调心肌细胞 HSP70 蛋白和 mRNA 表达,对 H/R 损伤心肌细胞具有延迟保护作用。	98
利舒康胶囊	手参、甘青青蓝、红景天、烈香杜鹃	上调肺组织 GSH-PX、GSH、CAT、 Na^+ K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} Mg^{2+} -ATP 酶,降低 MDA、 H_2O_2 、NOS、LD、LDH 含量,清除机体过多的自由基,提高抗氧化能力,同时改善能量代谢,对高原缺氧大鼠肺损伤有很好的保护作用。	99

5 结论与展望

缺氧可诱发炎症、氧化损伤、血管内皮细胞损伤和自噬凋亡等,进而引起机体脑损伤、肺损伤及心肌损伤等,导致一系列疾病的发生与恶化。西医临床用于抗缺氧的常用药存在禁忌证较多、不良反应强等缺点,而中药作为中国的医学瑰宝,不仅不良反应小且具有多层次、多靶点、多通路的优势,在预防和治疗缺氧导致的高原病、心血管疾病和记忆损伤等方面极具应用前景。多酚类、黄酮类、皂苷类、苯丙素类、生物碱类和萜类等源于中药的天然单体化合物在抗缺氧损伤方面展现了较好的生物学活性;随着现代分离技术的发展和深入评估,中药提取物的原创性优势和较高的技术含量,在抗缺氧的治疗方面有着巨大潜力;中药复方将多种有效成分融合,通过多靶点、多通路多层次,针对不同诱因、不同组织部位的缺氧损伤及不同损伤类型的复杂疾病治疗具有独特优势。

然而,大部分对中药单体化合物、中药提取物及中药复方制剂的研究还停留在临床前的药理学研究阶段。此外,相比于西药,中药起效慢,缺乏对临床应用安全性及疗效的评估。因此,中药在防治缺氧损伤方面的临床应用还有待进一步的研究,后期应当将基础研究与临床应用结合,进一步确定中药抗缺氧损伤的作用及机制。综上所述,中药的单体化合物、提取物及复方制剂的多水平、多方向研究能更精准地为缺氧损伤相关疾病的治疗开辟新的途径及思路,寻找多靶点、多层次、多通路调控预防及对抗缺氧损伤的药物,为临床治疗缺氧相关疾病提供重要的理论依据。

参考文献

- Carreau A, et al. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15:1239-1253.
- Ren SS, et al. Knockdown of circDENND4C inhibits glycolysis, migration and invasion by up-regulating miR-200b/c in breast cancer under hypoxia [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):388.
- Wu SH, et al. Analysis of plateau hypoxia on brain function in normal population by resting-state BOLD-fMRI voxel-mirrored homotopic connectivity [J]. *Chin Imag J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合影像学杂志), 2019, 17:445-447.
- Hou XF, et al. Damage effect of chronic hypoxia on medulla

- oblongata associated with oxidative stress and cell apoptosis [J]. *J Biomed Eng* (生物医学工程学杂志), 2012, 29:727-731.
- Shi WB, et al. PERK-ATF4-CHOP pathway in stressed endoplasmic reticulum is involved in hypothalamic neuronal injury in rats with chronic stress [J]. *Chin J Anat* (解剖学杂志), 2018, 41:280-284.
- Izzotti A, et al. The role of oxidative stress in glaucoma [J]. *Mutat Res*, 2006, 612:105-114.
- Jiang P, et al. Autophagy and human diseases [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1):69-79.
- Marhold M, et al. HIF1 α regulates mTOR signaling and viability of prostate cancer stem cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13:556-564.
- Dang SS, et al. Mangiferin inhibits neuronal apoptosis and inflammatory response in rats with hypoxic-ischemic brain injury via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Prog Mod Biomed* (现代生物医学进展), 2020, 20:1820-1823.
- Chen NN, et al. Protective effects of resveratrol on hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats [J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2020, 18:3574-3577.
- Dang H, et al. Protective effects of Resveratrol on acute hypobaric hypoxia-induced rat retinal impairment [J]. *Rec Advances Ophthalm* (眼科新进展), 2018, 38:940-942.
- Zhai BZ, Zhang LJ, Liu Z, et al. Curcumin attenuates hypoxia/reoxygenation injury in LLC-PK1 cells via Na/K-ATPase/Src signaling pathway [J]. *Food Sci* (食品科学), 2021, 42(15):136-142.
- Liu C, et al. Alleviation of hypoxia/reoxygenation injury of cardiomyocytes cultured in vitro with paeonol by inhibiting miR-155-5p [J]. *Acta Univ Sci Med Chongqing* (重庆医科大学学报), 2021, 46:156-161.
- Chen P, et al. Rosmarinic acid interferes with PI3K/Akt signaling pathway to protect hypoxia /effects of reoxygenation on blood-brain barrier function [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med* (天津中医药), 2021, 38:387-392.
- Yu H, et al. Isoliquiritigenin inhibits SETD7 expression against oxidative damage in cardiomyocytes induced by hypoxia/reoxygenation [J]. *Chin J Tissue Eng Res* (中国组织工程研究), 2020, 24:5613-5618.
- Zhang MM, et al. Protective effect of linarin on hypoxia-reoxygenation injury of H9c2 cardiomyocytes by PI3K-Akt/mTOR signaling pathway [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2020, 43:1449-1454.
- Liu R, et al. Mosloflavone ameliorates high altitude-induced brain injury via inhibiting oxidative stress and inflammation

- [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2020,32:1413-1418.
- 18 Li WN, et al. Quercetin protects PC12 cells from hypoxia-induced damage by activating akt signaling pathway[J]. Pharm Biotechnol(药物生物技术),2020,27:300-304.
- 19 Yu CN. (-)-Epicatechin repairs hypoxia/reoxygenation injury of cardiac myocytes through inhibiting HMGB1 signaling pathway[J]. Guangzhou J Tradit Chin Med(广州中医药大学学报),2020,37:2418-2423.
- 20 Li HN, et al. Effects of tilianin on H9c2 in rats of hypoxia/reoxygenation injury[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志),2021,28:76-80.
- 21 Cui CT, et al. Protective mechanism of Baicalin on hypoxia injury of H9c2 cardiomyocytes[J]. Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志),2021,19:565-568.
- 22 Wang DY, et al. Protective effect of trilobatin on oxygen-glucose deprivation-induced cardiomyocyte injury by regulating the expression of MiR-539-5p[J]. China Pharm(中国药师),2021,24:462-467.
- 23 Li M, et al. Effect and mechanism of verbascoside on hypoxic memory injury in plateau[J]. Phytother Res,2019,33:2692-2701.
- 24 Li XL. Effects of plateau hypoxia on PI3K/Akt/mTOR-HIF-1 α signaling pathway in hippocampus of rats and improvement of verbascoside[D]. Lanzhou:Gansu University of Chinese Medicine(甘肃中医药大学),2020.
- 25 Ma L, et al. Effect of salidoside on myocardial autophagy in hypoxic rats[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2020,36:3450-3453.
- 26 Zhong XY, et al. Mechanism of salidoside regulating hypoxia-induced energy metabolism disorder in PC12 cells[J]. Fujian J Tradit Chin Med(福建中医药),2020,51:36-38.
- 27 Li J, et al. Effects of salidoside on blood-brain barrier in rats with hypoxic ischemic brain injury[J]. Chin J Neuroanat(神经解剖学杂志),2019,35:510-514.
- 28 Deng FC, et al. Protective efficacy of eleutheroside B on cortical neuron injury induced by hypoxia/reoxygenation in SD rats and the impact on PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin Med Pharm(中国医药科学),2020,10:237:37-40.
- 29 Chu BQ, et al. Effects of *p*-coumaric acid on preventing acute hypoxia-induced pulmonary edema mice[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2018,53:1463-1469.
- 30 Li QH, et al. Protective effect of ginsenoside rg1 on hypoxia/reoxygenation injury and its mechanism[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志),2021,46:1460-1466.
- 31 Wang C, et al. Protective efficacy of asiaticoside on ischemic hypoxia injury of cardiomyocytes in suckling mice[J]. Clin Res Tradit Chin Med(中医临床研究),2020,12:23-25.
- 32 Ren M, et al. Protective effect of notoginsenoside R1 on hypoxia-induced injury of PC12 cells[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2020,36:1657-1660.
- 33 Liu AM, et al. Astragaloside IV ameliorates hypoxia/reoxygenation injury via regulating mitochondrial homeostasis in rat cardiomyocytes[J]. Acta Pharm Sin(药学报),2020,55:2398-2404.
- 34 Chen JL, et al. Effects of Gentiopicroside up-regulating AMPK α 1 and Nrf2 on myocardial injury and mitochondrial function of rats with hypoxic-ischemic brain damage[J]. Guangzhou J Tradit Chin Med(广州中医药大学学报),2020,37:2394-2400.
- 35 Huang JC, et al. Protective effect of crocin on myocardium injury induced by ischemia and hypoxia in rats and its mechanism[J]. J Jilin Agr Univ(吉林大学学报),2021,47:102-109.
- 36 Liu YX, et al. Effect of paeoniflorin on the cognitive function of neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2020,36:3992-3994.
- 37 Huo JL, et al. The effects of tanshinone II A on high altitude hypoxia-induced cognitive deficits in rats[J]. Chin J Neuroanat(神经解剖学杂志),2019,35:505-509.
- 38 Ma J, et al. Effects of β -asarone on expression of NMDAR subunits in hypoxia injured PC12 cells[J]. Tradit Chin Drug Res Pharmacol(中药新药与临床药理),2020,31:1015-1020.
- 39 Wang HL, et al. Effects of scopolamine on the function of H9c2 cardiomyocytes injured by hypoxia/reoxygenation by down-regulating the expression of miR-15b[J]. J Toxicol(毒理学杂志),2020,34:486-491.
- 40 Liu SD, et al. Oxymatrine ameliorates oxidative stress injury of HaCaT cells induced by hypoxia ischemia[J]. J Shandong Univ; Health Sci(山东大学学报:医学版),2021,59:26-34.
- 41 Lu YR, et al. Protective role and mechanism of berberine against hypoxia/reoxygenation-induced injury in H9c2 cells via miR-29[J]. J Hebei Med Univ(河北医科大学学报),2021,42:256-261.
- 42 Shi JP. Anti-hypoxia effect and mechanism study of *Potentilla anserina* L polysaccharide[D]. Lanzhou: Northwest Normal University(西北师范大学),2020.
- 43 Xiao YJ, et al. Effect of polysaccharides of *Dendrobium candidum* on retinal ganglion cells damage due to hypoxia/reoxygenation[J]. China J Chin Ophthalmol(中国中医眼科杂

- 志),2020,30:613-617.
- 44 Yan WY, et al. Effects of *Lycium barbarum* polysaccharide on mitochondrial function and autophagy of HK-2 cells after hypoglycemia and hypoxia injury [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志),2020,36:4010-4012.
- 45 Wu M, et al. Anti-fatigue and anti-hypoxic effects of *Lycium barbarum* polysaccharides [J]. 2015:686-689.
- 46 Tao WD. Amelioration of *Astragalus membranaceus* aqueous extract on ability of hypoxic exercise and behavioral cognition in plateau [D]. Lanzhou: Lanzhou University(兰州大学), 2020.
- 47 Shen YJ. Mechanism of *Astragalus* polysaccharides inhibiting cardiomyocyte apoptosis and autophagy in neonatal rats injured by hypoxia/reoxygenation [J]. *Shanxi J Tradit Chin Med* (陕西中医),2021,42:561-564.
- 48 Zhang ZY, et al. Effects of *Schisandra chinensis* polysaccharides on anti-fatigue and anti-hypoxia in mice [J]. *J Northeast Forest Univ* (东北林业大学学报),2011,39(12):98-99.
- 49 Xiang Q, et al. Study of Chinese yam polysaccharide on anti-apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床),2013,29(3):94-97.
- 50 Ma J, et al. Antioxidant and neuroprotective effects of *Codonopsis pilosula* polysaccharides on hypoxic-ischemic brain injury induced by Nrf2 pathway [J]. *Chin J Clin Anatomy* (中国临床解剖学杂志),2019,37:403-408.
- 51 Liu TT. The role of *Radix pseudostellariae* polysaccharides in the anoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte necroptosis [D]. Zhenjiang: Jiangsu University(江苏大学),2018.
- 52 Peng H, et al. Effect of polysaccharides from *Rehmanniae Radix* on oxidative stress and apoptosis of neonatal rat cardiomyocytes impaired by hypoxia-reoxygenation [J]. *Chin J Exp Med Form* (中国实验方剂学杂志),2016,22(23):155-160.
- 53 Huo LC, et al. Protective effect of *Angelica sinensis* polysaccharide on H9c2 cardiomyocytes damaged by hypoxia-reoxygenation [J]. *South China J Cardiovasc Dis* (岭南心血管病杂志),2019,25:579-585.
- 54 Li WJ, et al. *Ganoderma atrum* polysaccharide protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation-induced oxidative stress by mitochondrial pathway [J]. *J Cell Biochem*,2010,110(1):191-200.
- 55 Zhang YS, et al. *Ganoderma atrum* polysaccharide ameliorates anoxia/reoxygenation-mediated oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Int J Biol Macromol*,2017,98:398-406.
- 56 Hu WX, et al. Study of *Atractylodes macrocephala* polysaccharides on the neuron toxicity and anti-apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床),2014,30(3):89-91.
- 57 Lei SP, et al. Protection of *Polygonatum sibiricum* polysaccharides on H9c2 myocardial cells injury induced by hypoxia and reoxygenation [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床),2017,33(1):102-106.
- 58 Zhang XY, et al. Protective mechanism of polysaccharides from *Dolichos* bean seeds (*Dolichos lablab* L.) on hypoxia-induced neuronal apoptosis [J]. *Food Sci* (食品科学),2018,39(3):222-228.
- 59 Cheng W, et al. Asparagus polysaccharides suppress migration of human hepatocellular carcinoma cells by reversing epithelial-mesenchymal transition under hypoxia [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med* (辽宁中医杂志),2019,46:2127-2130.
- 60 Chen LH, et al. Study on the protective effect and mechanism of tea polyphenols on H9c2 rat cardiomyocytes injury induced by hypoxia/reoxygenation [J]. *Milit Med J Southeast China* (东南国防医药),2020,22:228-233.
- 61 Wang LJ, et al. n-Butanol extract of *Potentilla anserina* L. inhibited injury resulted by acute hypobaric hypoxia in mice [J]. *J Logistics Univ PAP: Mes Sci* (武警医学院学报:医学版),2011,20:169-172.
- 62 Chen F, et al. Study on the inhibitory effect of *Potentilla anserina* L. polyphenols on the apoptosis induced by hypoxia in primary cardiomyocytes of rats [J]. *China Pharm* (中国药师),2020,23:1016-1021.
- 63 Sun Y, et al. Orthogonal design for optimizing purification process of total flavonoids from *Bauhinia championii* [J]. *Chin J Exp Med Form* (中国实验方剂学杂志),2014,20:29-32.
- 64 Yang XF, et al. *Bauhinia championii* flavone alleviates myocardial ischemia and hypoxia injury by inhibiting autophagy [J]. *Chin Pharm Bull* (中国药理学通报),2020,36:978-983.
- 65 Liu JJ, et al. Protective effect of *Citrus* flavone against acute hypoxia in cultured human intestinal smooth muscle cells and the mechanism [J]. *J Third Mil Med Univ* (第三军医大学学报),2020,42:594-600.
- 66 Li LJ, et al. Effects of hawthorn leaf flavonoids on improvement of hypoxia-reoxygenation-induced neuronal damage via miR-133b regulation [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药),2020,42:1443-1449.
- 67 Wang KW, et al. Protective effects of total flavonoids of *Acanthopanax senticosus* on brain tissue of neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage [J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志),2020,36:624-627.

- 68 Gong YX, et al. Protection of *Ginkgo biloba* extract on blood-brain barrier on exposure to hypoxia[J]. Clin J Med Officer (临床军医杂志), 2010, 38:327-329.
- 69 Li LJ, et al. Protective effect of ginseng fruit extract on HUVEC cell injury induced by hypoxia and reoxygenation[J]. Ginseng Res(人参研究), 2020, 32(6):6-9.
- 70 Wang P, et al. Study on *Panax notoginseng* saponins regulate autophagy against H9c2 cell anoxia/reoxygenation injury via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2021, 28(8):87-92.
- 71 Pu YP, et al. Study on Regulation effects of volatile oil from *Angelica sinensis* on autophagy of myocardial cell H9c2 in rats with hypoxia/reoxygenation injury[J]. China Pharm(中国药房), 2020, 31:2492-2497.
- 72 Li X, et al. Effect of volatile oil from *Atractylodes ovata* on hypoxia tolerance ability of mice[J]. J Hunan Normal Uni; Med Sci(湖南师范大学学报:医学版), 2012, 9(3):17-20.
- 73 Gong YL, et al. Anti-hypoxia and anti-fatigue effects of volatile oil from *Nepeta angustifolia* in mice[J]. J Qingdao Univ Sci Tech; Nat Sci(青岛科技大学学报:自科版), 2014, 35(3):262-264.
- 74 Wu XJ, et al. Protective effect of ethanol extracts from *Gentiana straminea* Maxim. on high altitude hypoxia-induced heart damage in rat[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2020, 35:3383-3388.
- 75 Jin LL, et al. *In vitro* free radical scavenging activity of ethanol extract of *Cremanthodium humile* and its protective effect on mice under hypobaric hypoxia condition[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2015, 27:1815-1820.
- 76 Zhang DT, et al. *Salvia miltiorrhiza* aqueous extract in suppression of damage from acute myocardial hypoxia and ischemia through regulation of PI3K/Akt signal pathway[J]. China Pract Med(中国实用医药), 2015, 10(13):282-284.
- 77 Zhang JX, et al. Impacts of Shengmaisan granule and its flavoring formula on related biochemical indexes in acute hypoxic rats[J]. Med J Natl Defend Forces Southwest China(西南国防医药), 2018, 28:701-703.
- 78 Lin S, et al. Shexiang Tongxin dropping pill protects against Na₂S₂O₄-induced hypoxia-reoxygenation injury in H9c2 cells[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25:439-445.
- 79 Chen Y, et al. Danhong injection alleviates hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocyte injury by improving mitochondrial dysfunction[J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药大学学报) 2020, 39:576-581.
- 80 Song BH, et al. Effect of Zhenbao pill pretreatment on cerebral ischemia and hypoxia injury in cardiac arrest rats and its mechanism[J]. Chin J Gerontol(中国老年学杂志), 2020, 40:4427-4429.
- 81 Long LZ, et al. Effects of Huoxue Jiedu decoction on myocardial apoptosis induced by hypoxia/reoxygenation[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2021, 23:2261-2268.
- 82 Tang P, et al. Protective effect of Danhong Huayu oral liquid containing serum on cobalt chloride-induced hypoxia injury of EA. hy926 cells[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2021, 43:760-765.
- 83 Chen F, et al. Effect of Jianpi Tongluo decoction on the protective mechanism of hypoxia reactivated SH-SY5Y injury[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med(实用中医内科杂志), 2021, 35(6):102-105.
- 84 Huo J, et al. Effects of Shenrong Yijing tablets on caspase molecule of high altitude anoxia cerebral injury[J]. West J Tradit Chin Med(西部中医药), 2018, 31:29-31.
- 85 Xu XQ, et al. Effect of Gui Qi Yimu decoction on hypoxia tolerance and anti-oxidation in mice[J]. Chin J Vet Med(中国兽医学报), 2005:208-210.
- 86 Li X, et al. Effect and mechanism of Huangqi Fangfeng decoction on anti-fatigue and hypoxia tolerance in mice[J]. Changchun J Tradit Chin Med(长春中医药大学学报), 2020, 36:268-271.
- 87 Cao Y, et al. Study on anti-oxidant activity and anti-fatigue effect of Kaixinsan of laboratory Mice[J]. Pharm J Chin PLA(解放军药科学学报), 2011, 27:307-310.
- 88 Wang LM, et al. Effects of Qijiao Shengbai Jiaonang on the ability of endurance to hypoxia and anti-fatigue[J]. J Guizhou Med Univ(贵阳医学院学报), 2012, 37:249-251.
- 89 Yuan Y, et al. Effects of Wuzi Yanzong Wan on the anti-fatigue, hypoxia-tolerance in mice[J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2008, 26:430-431.
- 90 Li N. Effect of anti-hypoxia, anti-fatigue and hypoxic myocardial protein expression of New Huangqi-Fuling compound recipe[D]. Chengdu; Chengdu University of Traditional Chinese Medicine(成都中医药大学), 2018.
- 91 Sun XY. Angiogenesis in the hypoxia affected by Xuefuzhuyu decoction[D]. Beijing; China Academy of Chinese Medical Sciences(中国中医科学院), 2015.
- 92 Chen YW. Effects of Jianpi Butu recipe on neuronal apoptosis and PI3K, AKT, caspase 3, caspase 8 expression after hypoxia/reoxygenation *in vitro*[D]. Changsha; Hunan University of Chinese Medicine(湖南中医药大学), 2017.
- 93 Zhou CG, et al. Study on protective mechanism of Danggui Buxue decoction water extract on hypoxia/reoxygenation H9c2 cardiomyocyte mitochondria injury[J]. Chin Tradit Pat

- Med(中成药),2016,38:658-661.
- 94 Zhu J, et al. Effect of renshengshouwu fang on the apoptosis of cortical neuron induced by hypoxia and reoxygenation[J]. Guangdong Pharm Univ (广东药科大学学报), 2017, 33(1):77-83.
- 95 Liu SC, et al. Effects of Danshen Tongluo Jiedu decoction on autophagy and angiogenesis of cardiac microvascular endothelial cells in rats with hypoxia/reoxygenation[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2021, 28(6): 65-69.
- 96 Li MD, et al. Effect of compound Shexianghuangqi pills on ischemia and hypoxia injury in vitro blood-brain barrier and related regulatory proteins[J]. Chin J Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2022, 40(1):80-84.
- 97 Ma YZ, et al. Anti-hypoxia efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine Kang-Gao-Yuan-Bing-Fang[J]. Med J Air Forc(空军医学杂志), 2020, 36(3):226-230.
- 98 Ma Y, et al. Delayed protection of Qishen Yiqi dripping pills-induced preconditioning to hypoxia/reoxygenation injury of myocardial cells and its connections with HSP70[J]. West J Tradit Chin Med(西部中医药), 2018, 31(4):10-14.
- 99 Meng PP, et al. Protective effect of Lishukang capsule on lung tissue damage of rats exposed to simulated high-altitude hypoxia[J]. Med J Chin PLA(解放军医药杂志), 2020, 5:9-13.

《天然产物研究与开发》青年编委会

青年编委(以姓氏笔划为序)

Members

王红兵	戈惠明	尹文兵	尹 胜	吕兆林	刘相国
WANG Hongbing	GE Huiming	YIN Wenbing	YIN Sheng	LYU Zhaolin	LIU Xiangguo
孙昊鹏	孙桂波	李良成	李国友	邱 莉	汪海波
SUN Haopeng	SUN Guibo	LI Liangcheng	LI Guoyou	QIU Li	WANG Haibo
沐万孟	张炳火	张德武	陈益华	林昌俊	欧阳杰
MU Wanmeng	ZHANG Binghuo	ZHANG Dewu	CHEN Yihua	LIN Changjun	OUYANG Jie
易华西	罗应刚	周 文	胡友财	袁 涛	夏永刚
YI Huaxi	LUO Yinggang	ZHOU Wen	HU Youcai	YUAN Tao	XIA Yonggang
高慧敏	唐金山	黄胜雄	韩秀珍	韩淑燕	曾克武
GAO Huimin	TANG Jinshan	HUANG Shengxiong	HAN Xiuzhen	HAN Shuyan	ZENG Kewu
蓝蔚青	廖晨钟	薛永波			
LAN Weiqing	LIAO Chenzhong	XUE Yongbo			