·实验研究·

荠苧黄酮对低压低氧小鼠心肌组织损伤的改善作用与机制研究

刘　睿[1],邵　瑾[2],赵　彤[2],马慧萍[2],何　蕾[2],景临林[2]
(联勤保障部队第九四〇医院 1 干部病房,兰州 730050;2 全军高原医学重点实验室药剂科,兰州 730050)

[摘要] **目的:**研究荠苧黄酮对低压低氧小鼠心肌组织损伤的改善作用与机制。**方法:**将 60 只小鼠随机分为正常对照组、缺氧模型组、芦丁组和荠苧黄酮组,连续灌胃(*ig*)给药 5 d,最后 1 次给药后,在模拟海拔 8 000 m 环境停留 12 h,测定血清中肌酸激酶(creatine kinase,CK)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)、谷草转氨酶(aspartate transaminase,AST)、心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I,cTnI)活性,测定心肌组织中活性氧(reactive oxygen species,ROS)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、谷胱甘肽(glutathione,GSH)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化物酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)和 ATPase 的含量和活性。蛋白印迹法检测 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达水平。**结果:**与正常对照组相比,缺氧模型组小鼠血清中 CK,LDH,AST 和 cTnI 的水平显著增加,心肌组织中 ROS 和 MDA 含量显著升高,抗氧化酶、GSH 和 ATPase 水平显著下降,Bax 蛋白表达增强,Bcl-2 蛋白的表达和 Bc1-2/Bax 比值降低。经荠苧黄酮预处理能够显著降低缺氧小鼠血清中损伤因子的水平,显著降低小鼠心肌组织中 ROS 和 MDA 的含量,提高 GSH 的水平,维持抗氧化酶和 ATPase 的活力,降低 Bax 蛋白表达,提高 Bc1-2/Bax 比值。**结论:**荠苧黄酮通过降低心肌氧化应激、改善能量代谢、调节凋亡相关蛋白,对低压低氧诱导的心肌组织损伤具有明显保护作用。

[关键词] 荠苧黄酮;低压低氧;心肌损伤;氧化应激;凋亡
[中图分类号] R965.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)01－0055－07

Ameliorative effect and mechanism of mosloflavone on hypobaric hypoxia-induced heart damage in mice

LIU Rui[1], SHAO Jin[2], ZHAO Tong[2], MA Hui-ping[2], HE Lei[2], JING Lin-lin[2]
(1 *Cadre Ward, The* 940*th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Lanzhou* 730050, *China*; 2 *Department of Pharmacy, the* 940*th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, the Lab of PLA for High Altitude Medicine, Lanzhou* 730050, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To assess the protective effect and mechanism of mosloflavone against heart damage induced by hypobaric hypoxia (HH) in mice. **Methods**: 60 male BALB/c mice were randomly divided into four groups: control group, hypoxia group, rutin group and mosloflavone group. The mice were orally treated for 5 days with drugs or water and then exposed to HH equivalent to 8 000 m for 12 h. Serum concentrations of lactic dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), aspartate transaminase (AST) and cardiac troponin I (cTnI) were assessed. The levels of reactive oxygen species (ROS), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH), as well as the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) and ATPase, in heart were estimated. The expression of Bax and Bcl-2 were evaluated by Western blot analysis. **Results**: Compared with control group, the levels of LDH, CK, AST and cTnI in serum in hypoxia model group significantly increased. In addition, HH markedly increased the contents of ROS and MDA and decreased the GSH contents and the activities

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81872796,81202458,81571847);军队后勤科研计划(CWH17J010);甘肃省自然科学基金(18JR3RA408,1308RJYA061,145RJZA089);中国博士后科学基金(2012M521926)

[作者简介] 刘睿,男,主治医师,主要从事高原医学研究。联系电话:(0931)8991752,E-mail:314065124@qq.com。
[通讯作者] 景临林,男,副主任药师,主要从事抗高原缺氧新药研究。联系电话:(0931)8994671,E-mail:lfjinglinlin@163.com。

of SOD, CAT, GSH-Px and ATPase in heart. Furthermore, HH significantly unregulated the expression of Bax and downregulated the expression of Bc1-2. In contrast, mosloflavone alleviated heart damage induced by HH as evidence of reduced LDH, CK, AST and cTnI levels in serum. Prior administration of mosloflavone also decreased the ROS and MDA contents, increased GSH level, SOD, CAT, GSH-Px, Na^+-K^+-ATPase and Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATPase activities, downregulated the expression of Bax, as well as increased the expression ratio of Bax/Bc1-2 in heart tissue of mice. **Conclusion**: Mosloflavone exhibited protective effect against HH induced heart injury in mice via alleviating of oxidative stress, ameliorating of energy metabolism, as well as regulating of apoptosis related proteins.

[**Key words**] mosloflavone; hypobaric hypoxia; heart damage; oxidative stress; apoptosis

心脏是机体中耗氧量最大的器官之一,维持心肌的活力和机能需要充足的氧气供应[1]。暴露于低压低氧环境中,由于氧分压的降低,使得供应心肌组织的氧气减少,造成心肌功能紊乱,从而诱发一些心血管疾病的发生,如心肌梗死(myocardial infarction,MI)和肺动脉高压诱发的右心室(right ventricle,RV)功能障碍,甚至出现心脏性猝死(sudden cardiac death,SCD)[2]。近年来,随着奔赴高原的人数日益增加,如何改善低压缺氧对心脏的损伤成为研究的重点。前期研究表明,低压低氧诱导的氧化应激是造成心肌损伤的重要因素之一,而适当补充抗氧化剂能够改善低压低氧诱导的损伤[3]。茅苓黄酮(5-羟基-6,7-二甲氧基黄酮,mosloflavone,见图1)是1981年吴凤梧等[4]从苏州荠苧(*Moslasoochowensis* Matsuda)的乙醚提取物中分离得到的一种黄酮化合物,具有抗氧化、抗炎和抗病毒等活性[5-7]。课题组前期从天然雪莲中分离得到茅苓黄酮,发现其能显著延长常压密闭小鼠的存活时间,具有较好的抗缺氧活性[8],但是其是否对低压低氧诱导心肌组织损伤具有保护作用尚不明确,本研究利用构建的低压低氧心肌损伤模型,明确茅苓黄酮对低压低氧小鼠心肌组织损伤的保护作用并探讨其可能的作用机制。

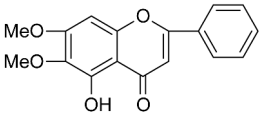


图1 茅苓黄酮的化学结构式

材料与方法

1 药品与试剂

茅苓黄酮(按照课题组前期报道的方法制备[9],纯度>98%);芦丁(陕西慈缘生物技术有限公司,纯度>98%);肌酸激酶(creatine kinase,CK)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase,LDH)、谷草转氨酶(aspartate transaminase,AST)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、过氧化氢酶(catalase,CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-Px)、Na^+-K^+-ATPase、Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATPase和BCA法蛋白定量试剂盒(南京建成生物工程研究所);2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯(DCFH-DA,Sigma公司);心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I,cTnI)ELISA试剂盒(武汉USCN商业有限公司);Bax和Bcl-2兔单克隆抗体(Abcam公司);羊抗小鼠IgG-HRP抗体和羊抗兔IgG-HRP(北京中杉金桥生物技术有限公司);SDS-PAGE凝胶制备试剂盒、PVDF膜和ECL Plus超敏发光液(北京索莱宝科技有限公司)。

2 仪器

FLYDWC50－IIC低压低氧动物实验舱(贵州风雷航空军械有限公司);Criterion™电泳槽(Bio-Rad公司);Spectramax i3多功能酶标仪(Molecular Devices公司);多样品组织研磨仪Tissuelyser-24(上海净信实业发展有限公司)。

3 实验动物

清洁级BABL/C小鼠雄性,60只,4周龄,体重18~22 g,联勤保障部队第九四〇医院动物实验科提供,许可证号SYXK(军)2014-0029。

4 低压低氧诱导心肌损伤模型[10]

清洁级健康BABL/C雄性小鼠60只,随机分为正常对照组、缺氧模型组、芦丁组(500 mg·kg^{-1})、茅苓黄酮组(500 mg·kg^{-1}),每组15只,连续灌胃(*ig*)给药5 d,正常对照组小鼠不给药,缺氧模型组给予等量生理盐水,最后1次给药后,将除正常对照组以外的其余3组小鼠置于低压低氧动物实验舱中,以10 m·s^{-1}的速度升至模拟海拔8 000 m并维持12 h,随后将小鼠取出实验舱,立刻眼眶取血,随即脱臼处死,取心肌组织,并按照测定要求对其进行处理。

5 血清中CK,LDH,AST活性和cTnI含量测定

每组随机取6只小鼠的血液标本,3 000 r·min^{-1}离心10 min,取上清。CK,LDH和AST的活性按照相关试剂盒说明进行测定。CK,LDH和AST活性

以 U·mL^{-1}或 U·L^{-1}表示。cTnI 含量按照 ELISA 试剂盒说明进行测定。cTnI 含量以 pg·mL^{-1}表示。

6 活性氧(reactive oxygen species,ROS)含量测定

每组随机取 6 只小鼠的心肌组织标本,称重后用 RIPA 裂解液处理,14 000 r·min^{-1}低温(4 ℃)离心 20 min 取上清。将 10 μmol·L^{-1}的 DCFH-DA 加入上清液中,37 ℃避光孵育 15 min,测定激发波长 535 nm,发射波长 538 nm 的吸光度(*A*)值。ROS 水平以相对于对照组的百分比表示。

7 MDA 含量和抗氧化酶活性测定

每组随机取 6 只小鼠的心肌组织标本,称重后加入 9 倍冰生理盐水,使用组织研磨器制备匀浆,分成 2 份,一部分在 3 500 r·min^{-1}低温(4 ℃)离心 10 min,取上清,用于 MDA 含量以及 SOD,CAT 和 GSH-Px 活性测定,具体实验操作根据相关试剂盒说明书进行。MDA 含量以 nmol·mgprot^{-1}表示;SOD,CAT 和 GSH-Px 活性以 U·mgprot^{-1}表示。

8 ATPase 活性测定

将上述匀浆液,1 000 r·min^{-1}低温(4 ℃)离心 10 min,上清液中 Na^+-K^+-ATPase 和 Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATPase 的活力按照相关试剂盒说明进行测定。ATPase 活力用 μmolPi·mgprot^{-1}表示。

9 凋亡相关蛋白表达水平的测定

每组随机取 3 只小鼠的心肌组织标本,称重后加入 9 倍量 RIPA 裂解液,使用组织研磨仪制备心肌组织匀浆,然后 12 000 r·min^{-1}低温(4 ℃)离心 15 min,取上清,采用 BCA 法计算蛋白浓度。取等量蛋白样品上样,采用 SDS-PAGE 进行分离,然后将蛋白转至 PVDF 膜上,5% 脱脂牛奶封闭 2 h 后,加入一抗,包括 Bcl-2(1∶500),Bax(1∶500)和 β-actin(1∶1 000),4 ℃摇床过夜,TBST 缓冲液漂洗 3 次,每次 10 min。加入二抗,室温孵育 2 h,化学发光法显色,暗室曝光,灰度值用 Image-Pro Plus 6.0 软件扫描测定。

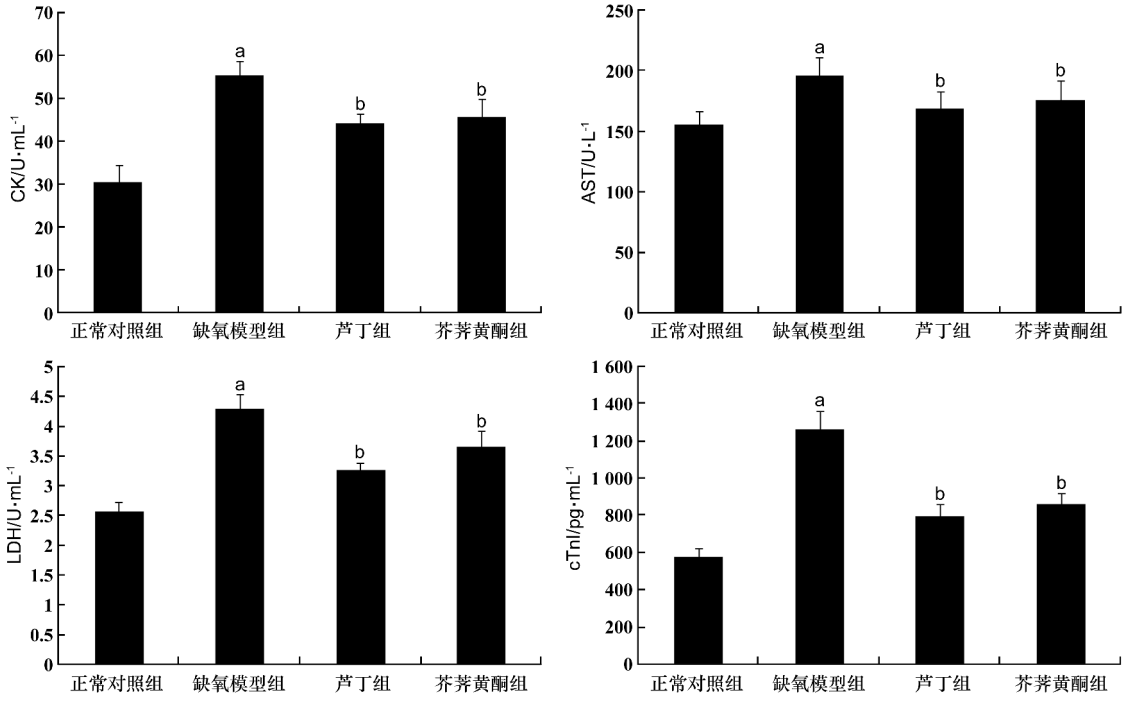
10 数据处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析(ANOVA)进行统计学检验,组间比较 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

结 果

1 荠苧黄酮对低压低氧小鼠血清中 CK,LDH,AST 活性和 cTnI 含量的影响

如图 2 所示,与正常对照组相比,缺氧模型组小鼠血清中 CK,LDH,AST 活性和 cTnI 含量显著升高($P<0.01$)。经芦丁或荠苧黄酮预处理后,小鼠血清中 CK,LDH 和 AST 活性以及 cTnI 含量显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

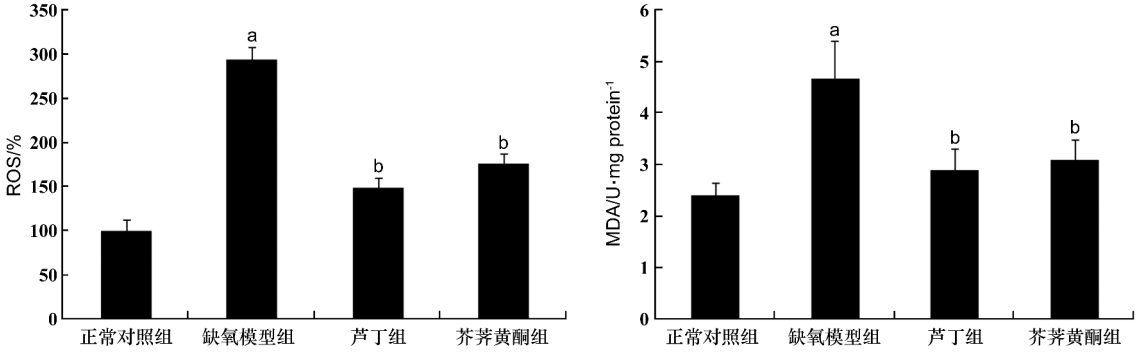


与正常对照组相比,a:$P<0.01$;与缺氧模型组相比,b:$P<0.01$

图 2 荠苧黄酮对低压低氧小鼠血清中心肌损伤相关因子水平的影响($\bar{x} \pm s$,$n=6$)

2 荠苧黄酮对高原缺氧小鼠心肌组织中 ROS 和 MDA 含量的影响

如图 3 所示,与正常对照组相比,缺氧模型组小鼠心肌组织中 ROS 和 MDA 水平显著升高($P<0.01$)。经芦丁或荠苧黄酮预处理后可明显降低心肌组织中 ROS 和 MDA 水平($P<0.01$)。

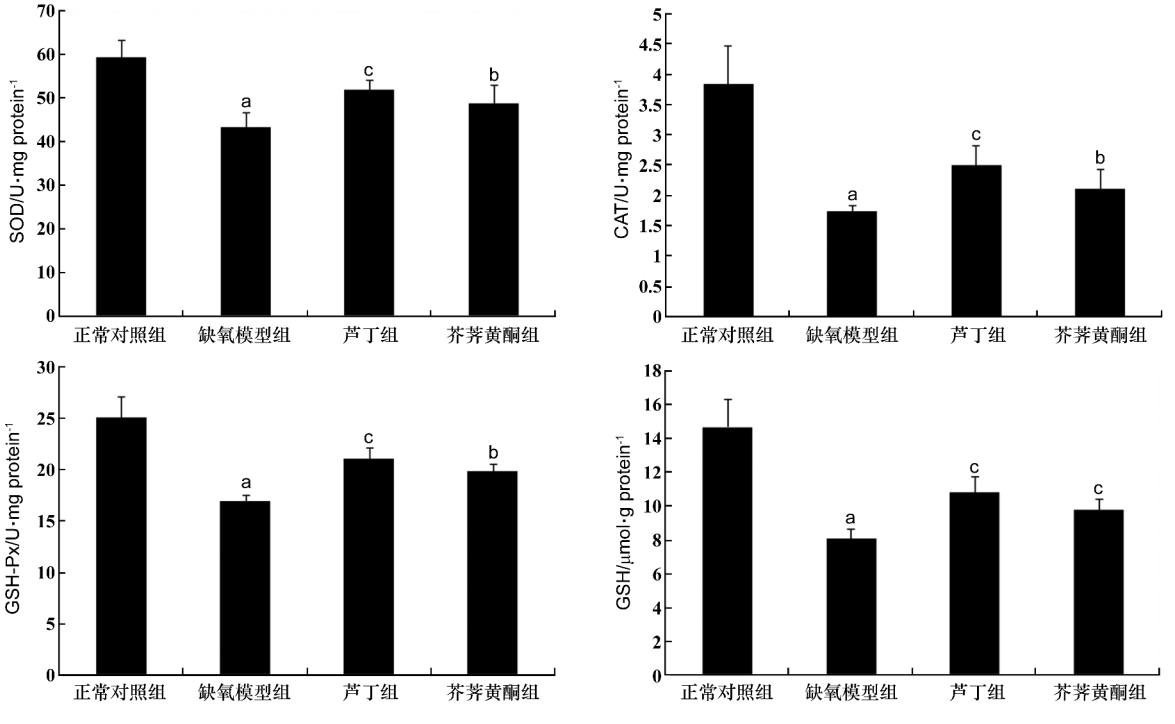


与正常对照组相比,a:$P<0.01$;与缺氧模型组相比,b:$P<0.01$

图 3 荠苧黄酮对低压低氧小鼠心肌组织中 ROS 和 MDA 含量的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

3 荠苧黄酮对高原缺氧小鼠心肌组织中抗氧化酶活性的影响

如图 4 所示,与正常对照组相比,缺氧模型组小鼠心肌组织中 SOD,CAT 和 GSH-Px 的活力显著降低($P<0.01$)。经芦丁或荠苧黄酮预处理后可维持心肌组织中 SOD,CAT 和 GSH-Px 的活力($P<0.01$)。

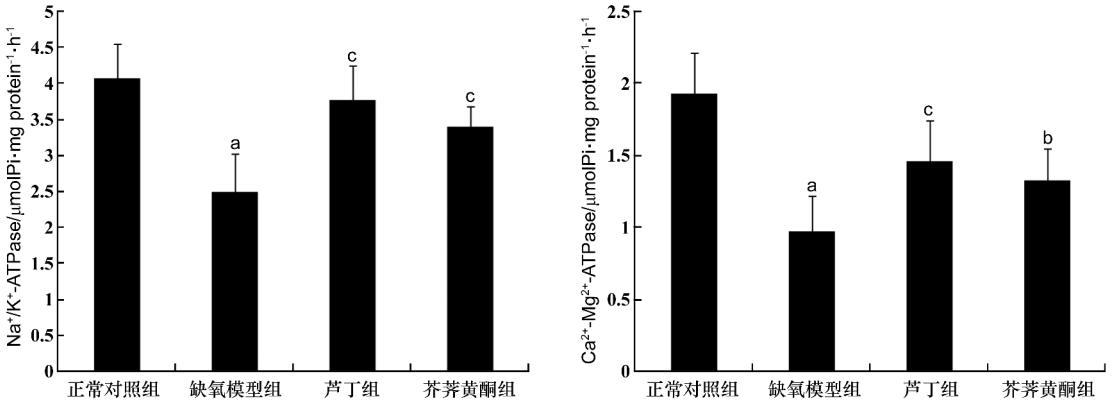


与正常对照组相比,a:$P<0.01$;与缺氧模型组相比,b:$P<0.05$,c:$P<0.01$

图 4 荠苧黄酮对低压低氧小鼠心肌组织中抗氧化体系的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

4 荠苧黄酮对高原缺氧小鼠心肌组织中 ATPase 活性的影响

如图 5 所示,与正常对照组相比,缺氧模型组小鼠心肌组织中 Na^+/K^+-ATPase 和 Ca^{2+}/Mg^{2+}-ATPase 的活力显著降低($P<0.01$)。经芦丁或荠苧黄酮预处理后可提高心肌组织中 ATPase 的活力($P<0.01$)。

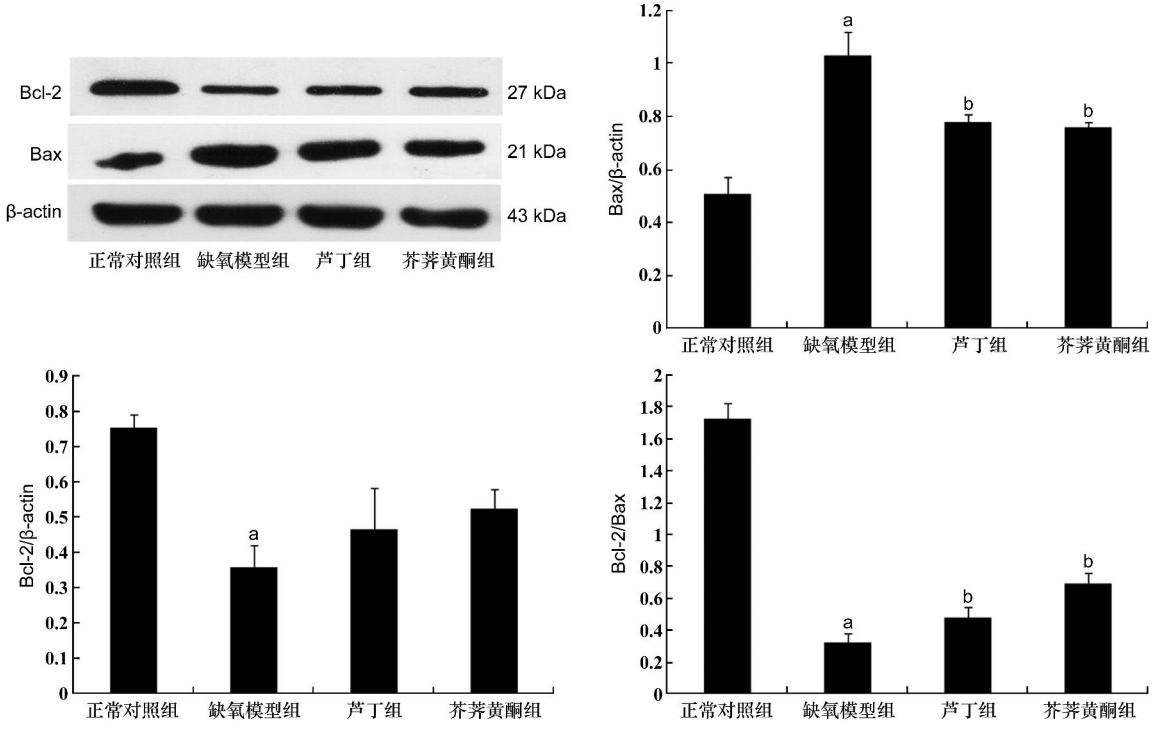


与正常对照组相比，a：$P<0.01$；与缺氧模型组相比，b：$P<0.05$，c：$P<0.01$

图 5 荞苓黄酮对低压低氧小鼠心肌组织中 ATPase 活性的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

5 荞苓黄酮对高原缺氧小鼠心肌组织中凋亡相关蛋白表达的影响

实验结果如图 6 所示，与正常对照组相比，缺氧模型组小鼠心肌组织中 Bax 蛋白表达显著增强（$P<0.01$），Bcl-2 蛋白表达降低（$P<0.01$），Bc1-2/Bax 比值明显降低（$P<0.01$）；经芦丁或荞苓黄酮预处理后，缺氧小鼠心肌组织中 Bax 蛋白表达明显降低（$P<0.01$），Bcl-2 蛋白有升高的趋势但无显著性差异（$P>0.05$），但是 Bcl-2/Bax 比值明显升高（$P<0.01$）。



与正常对照组相比，a：$P<0.01$；与缺氧模型组相比，b：$P<0.01$

图 6 荞苓黄酮对低压低氧小鼠心肌组织中凋亡相关蛋白表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

讨　论

心脏由于耗氧量大，使其对缺氧非常敏感。有力的证据表明，低压低氧能够损害心肌的结构和功能[11-12]。心肌损伤会导致细胞膜结合酶的泄漏，导致血清中 AST，CK 和 LDH 水平升高。cTnI 为心肌

组织特有的一种调节蛋白,是心肌细胞损伤最敏感和最特异性的血清标志物之一[13]。本研究结果表明,低压低氧小鼠血清中 AST,CK,LDH 和 cTnI 水平显著升高,经荠苨黄酮预处理可以逆转这种变化,使这些心肌功能因子维持在正常水平,缓解低压低氧对心肌细胞的损伤。

低压低氧对心肌组织的损伤作用机制尚不明确,一个普遍接受的理论认为缺氧诱导的氧化应激是导致损伤的重要诱因之一[14]。低压低氧通过干扰线粒体氧化磷酸化过程中电子传递链的正常功能,诱发 ROS 的大量生成。我们的研究也发现,低压低氧诱导 ROS 在小鼠心脏中蓄积。过量的 ROS 通过攻击生物膜诱发脂质过氧化,导致心肌组织中 MDA 含量显著增加。脂质过氧化能够改变脂质的理化性质和结构,干扰脂质的生物学功能。经荠苨黄酮预处理可显著降低低压低氧小鼠心肌组织中 ROS 和 MDA 的水平。实验结果表明,荠苨黄酮通过清除 ROS 和抑制脂质过氧化作用减轻低压低氧诱导的氧化应激。

为了保护细胞免受 ROS 的伤害,机体存在完善的内源性抗氧化防御体系,主要包括抗氧化酶和非酶抗氧化剂。SOD,CAT 和 GSH-Px 等抗氧化酶一直被认为是抵御自由基损伤的第一道防线。SOD 将超氧阴离子转化为过氧化氢,CAT 和 GSH-Px 进一步将过氧化氢转化为水。GSH 作为体内最重要的非酶抗氧化剂,可以直接清除 ROS,保护细胞或组织免受自由基损伤[15]。先前的研究指出,低压低氧除了诱导 ROS 的生成,还通过破坏机体内源性的抗氧化体系,进一步加剧氧化应激状态[14]。我们的研究发现,暴露于低压低氧后小鼠心肌组织中 GSH 水平和抗氧化酶的活性显著降低。与缺氧模型组相比,经荠苨黄酮预处理可以显著增加 GSH 水平和抗氧化酶的活性。结果表明,荠苨黄酮对内源性抗氧化剂防御系统的调节在保护小鼠免受低压低氧诱导的心肌损伤中发挥了重要作用。

研究认为,心肌缺氧过程中往往伴随着能量代谢障碍[16]。Na^+/K^+-ATP 酶和 Ca^{2+}/Mg^{2+}-ATP 酶是生物膜上的重要蛋白酶,对维持心肌细胞信号传导和细胞膜内外离子平衡起重要作用[17]。本研究结果显示,低压低氧导致小鼠心肌组织中 Na^+/K^+-ATP 酶和 Ca^{2+}/Mg^{2+}-ATP 酶的活性下降,造成细胞内 Na^+,Ca^{2+} 积聚,K^+,Mg^{2+} 流失,造成细胞内高钙、低钾血症。细胞内钙超载会加重线粒体损伤,破坏细胞膜结构,最终引起心肌细胞的能量缺乏,造成迟发性细胞死亡等[18]。经荠苨黄酮预处理能够使 Na^+/K^+-ATP 酶和 Ca^{2+}/Mg^{2+}-ATP 酶的活性接近正常水平,缓解离子失衡对心肌细胞造成的损伤。

前期研究表明,细胞凋亡在低压低氧诱导心肌细胞损伤的发生发展中发挥重要作用[19]。细胞凋亡的发生受多种基因表达的调控,其中 Bax 与 Bcl-2 均属于 Bcl-2 家族,分别具有促凋亡和抗凋亡作用。Bcl-2 与 Bax 表达的比值决定着细胞在受到凋亡刺激信号后的存亡[20]。本研究结果显示,缺氧模型组小鼠心肌组织中 Bax 的表达较正常对照显著升高,但 Bcl-2 的表达和 Bcl-2/Bax 比值显著降低。经荠苨黄酮预处理可以下调低压低氧小鼠心肌组织中 Bax 表达,升高 Bcl-2/Bax 比值,抑制细胞凋亡,从而保护了心肌组织。

综上所述,荠苨黄酮能够改善低压低氧诱导的小鼠心肌组织损伤,其保护作用机制可能与其清除自由基,缓解机体氧化应激,改善机体能量代谢,调节凋亡相关蛋白有关。

[参 考 文 献]

[1] SINGH M, THOMAS P, SHUKLA D, *et al*. Effect of subchronic hypobaric hypoxia on oxidative stress in rat heart[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2013, 169(8): 2405 - 2419.

[2] BURTSCHER M, PONCHIA A. The risk of cardiovascular events during leisure time activities at altitude[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6): 507 - 511.

[3] CHIŞ IC, BALTARU D, DUMITROVICI A, *et al*. Protective effects of quercetin from oxidative/nitrosative stress under intermittent hypobaric hypoxia exposure in the rat's heart[J]. *Physiol Int*, 2018, 105(3): 233 - 246.

[4] 吴凤梧, 程保旌, 周炳南, 等. 苏州荠苨成分研究: Ⅰ.荠苨黄酮的分离及其结构[J]. 药学学报, 1981, 16(4): 310 - 312.

[5] LOMBARDO E, SABELLICO C, HÁJEK J, *et al*. Protection of cells against oxidative stress by nanomolar levels of hydroxyflavones indicates a new type of intracellular antioxidant mechanism[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60796.

[6] SINGH B, SIDIQ T, JOSHI P, *et al*. Anti-inflammatory and immunomodulatory flavones from Actinocaryatibetica Benth[J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(23): 2227 - 2230.

[7] CHOI HJ, SONG HH, LEE JS, *et al*. Inhibitory effects of norwogonin, oroxylin A, and mosloflavone on Enterovirus 71[J]. *BiomolTher (Seoul)*, 2016, 24(5): 552 - 558.

[8] 景临林, 何蕾, 樊鹏程, 等. 天山雪莲抗缺氧活性成分研究[J]. 中药材, 2015, 38(1): 89 - 92.

[9] JING LL, HE L, FAN PC, *et al*. Chemical constituents of Saussurea involucrata with anti-hypoxia activity[J]. *Chem Nat Compd*, 2016, 52(3): 487 - 489.

[10] 马慧萍, 景临林, 何蕾, 等. 4-羟基-2, 2, 6, 6-四甲基哌啶基-*N*-氧化物对高原缺氧小鼠心肌组织损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(18): 1597 - 1603.

[11] SINGH M, ARYA A, KUMAR R, *et al*. Dietary nitrite attenu-

ates oxidative stress and activates antioxidant genes in rat heart during hypobaric hypoxia[J]. *Nitric Oxide*, 2012, 26(1): 61 – 73.

[12] SINGH M, PADHY G, VATS P, *et al*. Hypobaric hypoxia induced arginase expression limits nitric oxide availability and signaling in rodent heart[J]. *Biochim et Biophys Acta BBA-Gen Subj*, 2014, 1840(6): 1817 – 1824.

[13] APPLE FS, SANDOVAL Y, JAFFE AS, *et al*. Cardiac troponin assays: guide to understanding analytical characteristics and their impact on clinical care[J]. *Clin Chem*, 2017, 63(1): 73 – 81.

[14] DOSEK A, OHNO H, ACS Z, *et al*. High altitude and oxidative stress[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007, 158(2 – 3): 128 – 131.

[15] SIES H. Glutathione and its role in cellular functions[J]. *Free Radic Biol Med*, 1999, 27(9 – 10): 916 – 921.

[16] MURRAY AJ. Energy metabolism and the high-altitude environment[J]. *Exp Physiol*, 2016, 101(1): 23 – 27.

[17] OLATUNJI LA, ADEBAYO JO, ADESOKAN AA, *et al*. Chronic administration of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa. enhances Na^+-K^+-ATPase and Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATPase activities of rat heart[J]. *Pharm Biol*, 2006, 44(3): 213 – 216.

[18] VASSALLE M, LIN CI. Calcium overload and cardiac function[J]. *J Biomed Sci*, 2004, 11(5): 542 – 565.

[19] HSU SW, CHANG TC, WU YK, *et al*. *Rhodiola crenulata* extract counteracts the effect of hypobaric hypoxia in rat heart via redirection of the nitric oxide and arginase 1 pathway[J]. *BMC Complementary Altern Med*, 2017, 17(1): 1 – 10.

[20] OLTVAL ZN, MILLIMAN CL, KORSMEYER SJ. Bcl-2 heterodimerizes *in vivo* with a conserved homolog, Bax, that accelerates programed cell death[J]. *Cell*, 1993, 74(4): 609 – 619.

编辑:赵文锐/接受日期:2020 – 03 – 02