

- cell nuclear antigen(PCNA) immunolocalization in paraffin sections[J]. J Pathol, 1990, 162(1): 285-294.
- [8] Yang ZB, Yan J. Effects of the serum derived from rats treated with electroacupuncture at different meridian acupoints on EGFR signal transduction pathway in gastric mucosal cells[J]. World journal of Acupuncture and moxibustion, 2009, 19(1): 41-48.
- [9] 杨宗保, 严洁, 易受乡, 等. 电针大鼠胃经穴的血清对胃黏膜细胞 ERK 磷酸化水平的影响[J]. 基础医学与临床, 2009, 29(2): 135-138.
- [10] 永磊, 李素荷, 钟国新, 等. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠血清 CRP、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 杏林中医药, 2013, 33(8): 824-826.
- [11] 黄康柏, 李素荷, 黄德裕, 等. 穴位埋线对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜超微结构的影响[J]. 新中医, 2011, 43(11): 101-103.
- [12] 陈德成, 吴旭, 朱云华, 等. 穴位注射对慢性萎缩性胃炎患者 PCNA 和 Ag-NOR 的影响[J]. 中国针灸, 2000, 20(12): 738-740.
- [13] 谢宇锋, 冯军, 杨宗保, 等. 御寒暖胃膏穴位贴敷对胃癌前病变大鼠胃黏膜的影响[J]. 江西中医药, 2015, 46(398): 22-25.
- (责任编辑: 刘淑婷)

红景天苷对高原红细胞增多症大鼠防治作用的实验研究

邓戈¹, 贾守宁², 李军茹², 马春花², 李生洪²

1. 河南中医药学院, 河南 开封 475000; 2. 青海省中医院, 青海 西宁 810000

[摘要] 目的: 观察红景天苷对高原红细胞增多症大鼠的防治作用。方法: 实验大鼠随机分为空白组、模型组、红景天苷高、中、低剂量组和阳性药组, 测定红细胞数、血红蛋白含量、红细胞压积, 全血黏度、血浆黏度, 采用酶联免疫法测定一氧化氮(NO)、一氧化氮酶(NOS)、内皮素(ET)-1、血管内皮生长因子(VEGF)。结果: 模型组大鼠红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血球压积(HCT)与空白组比较, 显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较, 红景天苷高、中、低剂量具有降低上述指标的作用, 尤其是中、高剂量组作用显著($P < 0.05$)。模型组大鼠血浆黏度、全血黏度与空白组比较, 显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较, 红景天苷高、中、低剂量具有降低全血黏度、血浆黏度的作用, 尤其是高剂量作用显著($P < 0.05$)。模型组大鼠NO、NOS与空白组比较显著降低($P < 0.05$), ET-1、VEGF显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较, 红景天苷高剂量具有显著升高NO、NOS, 降低VEGF的作用($P < 0.05$); 红景天苷高、中剂量具有显著降低ET-1的作用($P < 0.05$)。结论: 红景天苷对高原红细胞增多症大鼠有较好的防治作用。

[关键词] 高原红细胞增多症(HAPC); 红景天苷; 防治作用; 大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 05-0304-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.05.113

Experimental Study of Preventive Effect of Salidroside on Mice with High Altitude Polycythemia

DENG Ge, JIA Shouning, LI Junru, MA Chunhua, LI Shenghong

Abstract: Objective: To observe the preventive effect of salidroside on mice with high altitude polycythemia. **Methods:** The experimental mice were divided into blank group, model group, high, mid and low dose group of salidroside, positive drug group. Measured red blood count, hemoglobin content, hematocrit, whole blood viscosity and plasma viscosity, and detected NO, nitric oxide synthase(NOS), endothelin(ET)-1, vascular endothelial growth factor(VEGF) by the method of enzyme-linked

[收稿日期] 2015-11-23

[基金项目] 青海省科学技术厅应用基础研究项目(2012-Z-734)

[作者简介] 邓戈(1967-), 女, 高级讲师, 主要从事中药教学和研究工作。

immunoassay. **Results:** Comparing with blank group, Red Blood Cell(RBC), hemoglobin(Hb) and hematocrit(HCT) of mice in model group were all increased significantly($P < 0.05$). Comparing with model group, above indexes of high, mid and low dose group of salidroside were decreased, especially, those improvement of mid and low dose group being significant($P < 0.05$). Comparing with blank group, plasma viscosity and whole blood viscosity of mice in model group were increased significantly ($P < 0.05$). Comparing with model group, whole blood viscosity and plasma viscosity of high, mid and low dose group of salidroside were decreased, especially, those improvement of high dose group being significant($P < 0.05$). Comparing with blank group, NO and NOS of mice in model group were all decreased significantly($P < 0.05$), ET-1 and VEGF were increased significantly($P < 0.05$). Comparing with model group, high dose of salidroside had effect on increasing NO and NOS and decreasing VEGF significantly($P < 0.05$); high and mid dose of salidroside had effect on decreasing ET-1($P < 0.05$). **Conclusion:** Salidroside has good preventive effect on mice with high altitude polycythemia.

Keywords: High altitude polycythemia (HAPC); Salidroside; Preventive effect; Mice

在我国西藏、青海及四川西部等海拔 3000 m 以上的高原地区,平原移居者为适应外界低氧环境,其红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血球压积(HCT)会出现代偿增高。当血液出现淤滞、血流阻力增加,即 RBC、HGB、HCT 代偿增高过度,出现头昏、胸闷、胃肠不适等临床症状时,就可诊断为高原红细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)^[1]。HAPC 是由于机体持续高原低氧引发红细胞过度增生的一种慢性高原病,是常驻高海拔地区常见的慢性高原病之一,也是引发其他慢性高原病的重要基础病因。笔者现报道红景天苷对 HAPC 大鼠血液指标影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物 清洁级 wistar 大鼠,雌雄各半,体重(220 ± 20)g,由兰州大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(甘)2012-0033。

1.2 实验药物 红景天苷,成都恒基医药科技有限公司生产,批号:20130412;川芎嗪注射液,上海现代哈森药业有限公司生产,批号:20110412。

1.3 主要试剂 大鼠血管内皮生长因子(VEGF)酶联免疫检测试剂盒、内皮素(ET)试剂盒(解放军总医院科技开发中心放免研究所),一氧化氮(NO)试剂盒、一氧化氮酶(NOS)试剂盒(南京建成生物研究所)。

1.4 主要仪器 UV-210 型紫外分光光度仪(日本 SHIMADZU 公司)、TL05 型离心机(北京大恒建海科茂公司)、BS2-I 型电热三用水箱(北京医疗设备厂)、MVIS-2015 全自动血流变仪。

1.5 实验方法 48 只大鼠随机分为 6 组,分别为空白组、模型组、红景天苷高、中、低剂量组和阳性药组,每组 8 只。除空白组外,其余 5 组按照文献[4]方法复制 HAPC 大鼠疾病模型,并同时注射相应的药物治疗。阳性药组给予川芎嗪注射液,模型组、空白组注射等体积生理盐水,40 天后,股静脉取血,测定相关指标。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 软件进行分析,数据均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组之间比较采用单因素方差分析,

组间差异比较用 q 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 实验结果

2.1 各组大鼠 RBC、Hb、HCT 变化比较 见表 1。模型组大鼠 RBC、Hb、HCT 与空白组比较,显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,红景天苷高、中、低剂量具有降低上述指标的作用,尤其是中、高剂量组作用显著($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠 RBC、Hb、HCT 变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	n	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	HCT(%)
空白组		8	7.22 ± 0.27	148.04 ± 11.54	48.58 ± 5.17
模型组		8	10.26 ± 0.31 ^②	210.07 ± 25.08 ^②	70.52 ± 7.22 ^②
红景天苷低	10	8	9.81 ± 0.30 ^③	202.41 ± 22.47	65.37 ± 8.15
红景天苷中	20	8	8.29 ± 0.42 ^④	175.68 ± 18.24 ^④	61.22 ± 8.54 ^③
红景天苷高	40	8	8.12 ± 0.51 ^④	167.28 ± 22.34 ^④	58.47 ± 7.28 ^④
阳性药组	50	8	8.82 ± 0.49 ^③	172.64 ± 19.75 ^④	62.22 ± 9.04 ^③

与空白组比较,① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$; 与模型组比较,③ $P < 0.05$, ④ $P < 0.01$

2.2 各组大鼠血液黏度比较 见表 2。模型组大鼠血浆黏度、全血黏度与空白组比较,显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较,红景天苷高、中、低剂量具有降低全血黏度、血浆黏度的作用,尤其是高剂量作用显著($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠血液黏度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(mg/kg)	n	血浆黏度(mPa·s)	全血黏度(mPa·s)		
				高切	中切	低切
空白组		8	1.34 ± 0.51	4.27 ± 0.76	5.37 ± 0.63	10.61 ± 1.09
模型组		8	1.89 ± 0.47 ^①	6.07 ± 0.86 ^②	7.28 ± 0.72 ^②	16.84 ± 1.22 ^②
红景天苷低	10	8	1.71 ± 0.55	5.84 ± 0.72	7.02 ± 0.82	14.35 ± 1.37 ^④
红景天苷中	20	8	1.58 ± 0.62	5.64 ± 0.63	6.42 ± 0.76 ^③	14.03 ± 1.55 ^④
红景天苷高	40	8	1.47 ± 0.55 ^③	5.04 ± 0.68 ^③	6.22 ± 0.77 ^③	12.84 ± 1.54 ^④
阳性药组	50	8	1.49 ± 0.78 ^③	5.24 ± 0.39 ^③	6.50 ± 0.93	13.75 ± 1.39 ^④

与空白组比较,① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$; 与模型组比较,③ $P < 0.05$, ④ $P < 0.01$

2.3 各组大鼠血管内皮细胞、血管活性物质变化比较 见表3。模型组大鼠 NO、NOS 与空白组比较显著降低($P < 0.05$), ET-1、VEGF 显著升高($P < 0.05$)。与模型组比较, 红景天苷高剂量具有显著升高 NO、NOS, 降低 VEGF 的作用($P < 0.05$); 红景天苷高、中剂量具有显著降低 ET-1 的作用($P < 0.05$)。

表3 各组大鼠血管内皮细胞、血管活性物质变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	n	NO ($\mu\text{mol/L}$)	NOS ($\times 10^3\text{U/L}$)	ET-1(ng/L)	VEGF(pg/mL)
空白组		8	80.24 \pm 17.33	17.82 \pm 3.86	62.38 \pm 8.95	121.32 \pm 12.36
模型组		8	54.36 \pm 8.94 ^②	10.36 \pm 7.03 ^①	95.67 \pm 9.18 ^③	152.36 \pm 15.27 ^②
红景天苷低	10	8	59.27 \pm 8.90	13.68 \pm 8.34	88.64 \pm 10.12	146.38 \pm 17.30
红景天苷中	20	8	61.64 \pm 8.74	14.06 \pm 8.69	84.36 \pm 9.64 ^③	140.24 \pm 14.60
红景天苷高	40	8	69.47 \pm 7.94 ^④	16.07 \pm 7.15 ^③	81.39 \pm 8.56 ^④	134.27 \pm 11.92 ^③
阳性药组	50	8	64.69 \pm 8.47 ^③	15.39 \pm 6.97 ^③	85.61 \pm 9.07 ^③	143.61 \pm 11.93

与空白组比较, ① $P < 0.05$, ② $P < 0.01$; 与模型组比较, ③ $P < 0.05$, ④ $P < 0.01$

3 讨论

红景天(Rhodiola)是景天科(Crassulaceae)红景天属多年生草本或亚灌木植物, 多生长在海拔较高的山坡林下或灌木丛林, 因生长环境较为恶劣, 红景天具有很强的生命力和适应性。早在《四部医典》就记载到了红景天的药理作用, 随着科研技术的不断发展和提高, 红景天中的主要成分也逐渐被确认, 目前已明确的成分包括红景天苷、酪醇等, 其中研究最多的就属红景天苷, 近些年研究证实, 红景天苷对肾脏、心血管等器官及系统具有保护作用^[2]。红景天苷还可降低全血黏度, 其通过降低红细胞刚性和聚集性指数而使 HCT 和纤维蛋白原减少, 对血小板聚集率起到明显的抑制作用^[3]。红景天苷具有抗缺氧、抗疲劳、抗衰老和保护心血管的作用^[2-3]。研究发现, HAPC 患者红细胞异常增多, 血液黏稠度增大, 血管内皮系统受到很大的损伤^[6]。本实验表明, 红景天苷通过降低 HAPC 大鼠 RBC、Hb、HCT, 降低全血黏度、血浆黏度, 使异常的血管内皮细胞、血管活性物质趋于正常, 从而起到改善微循环, 增加血液与组织的物质交换, 提高机体对氧的利用率, 对 HAPC 的治疗发挥作用。

有文献报道, HAPC 患者血浆 ET 含量显著高于同海拔健康组, 而 NO 含量则显著降低, 说明 HAPC 患者存在明显的血管内皮细胞损伤并导致内皮功能紊乱^[6]。ET 与 NO 是由血管内皮细胞分泌的具有相互拮抗作用的血管活性物质^[6]。ET 是较强的血管收缩因子, NO 是较强的血管舒张因子, 二者在血管张力调节方面起重要作用。NO 由内皮细胞产生并持续释放, 由细胞内左旋精氨酸和分子氧在 NOS 催化下生成的, 具有扩张血管平滑肌的作用, 而广泛分布于脑组织中的 NOS 受到一

氧化氮的负反馈调节, 是维持脑血管张力的重要因子。研究证实 HAPC 患者的 VEGF 高于健康对照组, VEGF 的表达与细胞周围组织的氧含量密切相关, 正常情况下表达极低, 以维持正常的血管渗透性和血管密度, 在低氧时 VEGF 明显表达并升高^[7]。低压缺氧时 VEGF 的浓度升高, 从其功能上分析, 有正、负两个方面的效应, 既增加血管通透性, 蛋白的渗出作为营养和基质, 为血管增生及新血管形成提供了基础; 新血管生成与血管密度增加, 有利于组织供氧, 对适应高原缺氧有重要作用。在 HAPC 死亡者的病理检查中发现, 毛细血管密度增加, 节段性内皮细胞肿胀, 胞核突向管腔, 空泡形成, 使血管受压, 管腔变窄, 细动脉及小动脉中层平滑肌增生, 中层肌化增厚。这种小血管改变主要在肺、脑、心重要器官多见。血管密度增加、血管肌化与肺动脉高压的形成提示与 VEGF 的作用是一致的, HAPC 的小血管病变、肺动脉高压、血黏度增加引起右心室肥厚、右心室或全心功能不全甚至心衰, 脑血栓形成或脑溢血等负面效应。

在 HAPC 治疗中, 设法降低 ET 水平, 提高 NO 水平及其活性, 恢复 ET 与 NO 之间的平衡, 对于提高 HAPC 的治疗效果及预防并发症发生具有积极的作用^[6]。本研究结果显示, 红景天苷具有降低 HAPC 大鼠 RBC、Hb、HCT 的作用, 降低全血黏度、血浆黏度, 调节血管内皮细胞、血管活性物质的含量, 通过降低异常升高的 ET、VEGF, 升高异常低下的 NO、NOS, 达到恢复内皮细胞和血管活性物质的动态平衡, 从而在 HAPC 治疗中发挥积极作用。

[参考文献]

- [1] 于前进, 孔佩艳. 与高原红细胞增多症有关的血清炎症因子的研究进展[J]. 西南国防医药, 2014, 24(9): 2026-2027.
- [2] 张雪松, 李英. 红景天苷现代药理作用概述[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(3): 262.
- [3] 彭丽华. 红景天苷治疗心脑血管疾病相关药理作用的新进展[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(28): 101.
- [4] 姜平, 贾守宁. 高原红细胞增多症大鼠疾病模型的复制[J]. 高原医学杂志, 1996, 6(2): 19-22.
- [5] 郜中平, 陈光浩, 肖青林, 等. 高原红细胞增多症患者血管内皮细胞损伤的研究[J]. 武警医学, 2005, 16(4): 278.
- [6] 王旭红, 宁英远. 内皮素、一氧化氮与糖尿病肾病发生发展的关系[J]. 医学综述, 2000, 6(4): 145-146.
- [7] 王洪斌, 李素芝, 姚文新, 等. 高原红细胞增多症的 VEGF 变化研究[J]. 西南国防医药, 2006, 16(2): 167-169.

(责任编辑: 骆欢欢)