

红景天对间歇低氧大鼠血管内皮的保护作用

曹慧¹ 焦婷¹ 吴茂兰¹ 刘维英²

¹兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ²兰州大学第一医院呼吸科, 甘肃兰州 730000

通信作者: 刘维英, Email: lwy70828@126.com

【摘要】 目的 观察红景天对间歇低氧(IH)大鼠血管内皮的保护作用并探讨其可能机制。方法 将45只雄性成年SD大鼠按随机数字表法分为正常对照组、IH组和红景天低、中、高剂量组,每组9只。将大鼠放入IH模型仓内,向舱内循环冲入氮气、氧气及压缩空气条件下饲养45d复制IH模型;正常对照组大鼠的饲养仓及饲养时间与其他各组一致,舱内氧浓度持续为20%~21%。红景天高、中、低剂量组于IH15d开始腹腔注射红景天0.2、0.1、0.05 mL/100 g,连用30d。采用全自动生化仪检测大鼠冠状动脉(冠脉)血管中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测大鼠冠脉组织缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量;采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测冠脉组织内皮素-1(ET-1)及血管内皮生长因子(VEGF)的mRNA表达水平;光镜下观察冠脉组织病理学改变。结果 与正常对照组比较,IH组SOD、NO均降低[SOD(U/mg):4.43 \pm 0.22比8.60 \pm 0.34,NO(μ mol/g):3.09 \pm 0.07比4.81 \pm 0.41,均 P <0.01],MDA、TNF- α 、HIF-1 α 及ET-1和VEGF的mRNA表达水平均升高[MDA(nmol/mg):0.78 \pm 0.03比0.50 \pm 0.03,TNF- α (pg/mg):6.35 \pm 0.29比3.27 \pm 0.14,HIF-1 α (ng/mg):14.55 \pm 0.70比7.16 \pm 0.17,ET-1 mRNA($2^{-\Delta\Delta Ct}$):1.75 \pm 0.03比1.10 \pm 0.07,VEGF mRNA($2^{-\Delta\Delta Ct}$):4.38 \pm 0.10比1.20 \pm 0.07,均 P <0.01]。与IH组比较,红景天各剂量组SOD、NO均升高,MDA、TNF- α 、HIF-1 α 和ET-1、VEGF的mRNA表达水平均降低,以红景天高剂量组的变化较红景天低、中剂量组更显著[SOD(U/mg):7.47 \pm 0.19比5.41 \pm 0.37,6.71 \pm 0.28,MDA(nmol/mg):0.57 \pm 0.20比0.74 \pm 0.04,0.70 \pm 0.03,NO(μ mol/g):4.00 \pm 0.28比3.27 \pm 0.18,3.47 \pm 0.28,TNF- α (pg/mg):3.90 \pm 0.17比5.08 \pm 0.27,4.39 \pm 0.26,HIF-1 α (ng/mg):8.40 \pm 0.23比11.07 \pm 0.41,9.81 \pm 0.44,ET-1 mRNA($2^{-\Delta\Delta Ct}$):1.12 \pm 0.04比1.71 \pm 0.03,1.63 \pm 0.07,VEGF mRNA($2^{-\Delta\Delta Ct}$):2.45 \pm 0.09比3.99 \pm 0.12,3.27 \pm 0.08,均 P <0.05]。光镜下可见正常对照组内膜完整,内皮细胞疏松、淡染突起于内膜表面;IH组动脉部分区内膜水肿甚至脱落,血管壁间质水肿;红景天各剂量组病理改变均较IH组减轻,以红景天高剂量组的改变更为显著。结论 红景天可通过提升组织抗缺氧水平、抑制氧化应激和炎症反应,对IH暴露所致血管内皮有保护作用。

【关键词】 红景天; 间歇低氧; 氧化应激; 炎症因子; 血管内皮

基金项目: 甘肃省科技计划项目(1506RJZA253); 甘肃省中医药科技研究课题(GZK-2012-39)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.016

Protective effect of Rhodiola rosea on vascular endothelium in rats with intermittent hypoxia Cao Hui¹, Jiao Ting¹, Wu Maolan¹, Liu Weiyang²

¹First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Department of Respiratory Medicine, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Liu Weiyang, Email: lwy70828@126.com

【Abstract】 **Objective** To observe the protective effect of Rhodiola rosea on vascular endothelium in rats with intermittent hypoxia (IH) and to explore its possible mechanism. **Methods** According to random number table method, 45 male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into normal control group, IH group and Rhodiola rosea low, medium and high dose groups, with 9 rats in each group. The IH model was reproduced by putting the rats into IH model chamber, and then feeding them with nitrogen, oxygen and compressed air for 45 days. The feeding bin and feeding time of rats in the normal control group were consistent with those in other groups, and the oxygen concentration in the tank was maintained at 20%–21%. The rats in Rhodiola rosea high, medium and low dose groups were intraperitoneally injected with Rhodiola rosea (0.2, 0.1 and 0.05 mL/100 g), starting from the 15 th day in IH chamber, and the injection continued for 30 days. The levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and nitric oxide (NO) in the coronary arteries of rats in each group were detected by automatic biochemical analyzer. The contents of coronary hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in rats were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The mRNA expression levels of endothelin-1 (ET-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in coronary artery tissues of rats in each group were measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The pathological changes of aorta in each group were observed under light microscope. **Results** Compared with the normal control group, SOD and NO in the IH group decreased [SOD (U/mg): 4.43 \pm 0.22 vs. 8.60 \pm 0.34, NO (μ mol/g): 3.09 \pm 0.07 vs. 4.81 \pm 0.41, both P < 0.01], MDA, TNF- α , HIF-1 α and mRNA expression of ET-1 and VEGF increased [MDA (nmol/mg): 0.78 \pm 0.03 vs. 0.50 \pm 0.03, TNF- α (pg/mg): 6.35 \pm 0.29 vs. 3.27 \pm 0.14, HIF-1 α (ng/mg): 14.55 \pm 0.70 vs. 7.16 \pm 0.17, ET-1 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.75 \pm 0.03 vs. 1.10 \pm 0.07, VEGF mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 4.38 \pm 0.10 vs. 1.20 \pm 0.07, all P < 0.01]. Compared with the IH group, SOD and NO were increased in three Rhodiola rosea groups, MDA, TNF- α , HIF-1 α and mRNA expression of ET-1 and VEGF were decreased in three Rhodiola rosea groups, and the changes in the Rhodiola rosea high dose group were more significant than those in the low and medium dose Rhodiola rosea groups [SOD(U/mg): 7.47 \pm 0.19 vs. 5.41 \pm 0.37, 6.71 \pm 0.28, MDA (nmol/mg): 0.57 \pm 0.20 vs. 0.74 \pm 0.04, 0.70 \pm 0.03, NO (μ mol/g): 4.00 \pm 0.28 vs. 3.27 \pm 0.18, 3.47 \pm 0.28, TNF- α (pg/mg): 3.90 \pm 0.17 vs. 5.08 \pm 0.27, 4.39 \pm 0.26, HIF-1 α (ng/mg): 8.40 \pm 0.23 vs. 11.07 \pm 0.41, 9.81 \pm 0.44, ET-1 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 1.12 \pm 0.04

vs. 1.71 ± 0.03 , 1.63 ± 0.07 , VEGF mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$): 2.45 ± 0.09 vs. 3.99 ± 0.12 , 3.27 ± 0.08 , all $P < 0.05$]. Under light microscope, the inner membrane of the normal control group was intact, and the endothelial cells were loose and slightly stained on the surface of the inner membrane; in the IH group, part of the arterial areas showed endointima edema or even abscission, and interstitial edema in the vascular wall. The pathological changes in three *Rhodiola rosea* groups were less than that in the IH group, and the changes of *Rhodiola rosea* high dose group were more significant. **Conclusion** *Rhodiola rosea* can protect the vascular endothelium caused by IH exposure through improving the level of anti-hypoxia in tissues and inhibiting oxidative stress and inflammatory response.

【Key words】 *Rhodiola rosea* L; Intermittent hypoxia; Oxidative stress; Inflammatory factor; Vascular endothelium

Fund program: Science and Technology Plan of Gansu Province (1506RJZA253); Research Project of Traditional Chinese Medicine Science and Technology in Gansu Province (GZK-2012-39)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.016

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是一种睡眠中气道反复塌陷,引起机体产生低氧血症、高碳酸血症及睡眠中断的睡眠呼吸疾病^[1]。随着老龄化及肥胖人口的增多,OSAHS 发病率呈上升趋势,中年人群患病率约 5%~14%^[2]。研究表明,OSAHS 可累及多系统,对心血管系统的损伤尤为显著,OSAHS 是冠心病、高血压、心力衰竭(心衰)、心律失常等发病的独立危险因素^[3]。目前 OSAHS 的治疗措施包括持续气道正压通气(CPAP)、手术等方法,对于已发生的心脑血管疾病也只是对症治疗,造成靶器官不可逆的损害,并且 CPAP 因患者依从性不高(为 17%~54%^[4])而受到限制,尚未发现安全有效的药物可保护 OSAHS 患者靶器官,预防或减少相关并发症的发生。研究表明,红景天对心血管系统有保护作用,主要通过抑制血管收缩、血小板黏附和血管重构及心肌细胞凋亡、改善心功能等药理学作用实现^[5]。OSAHS 最主要的损伤机制为间歇低氧(IH),目前有关红景天对 IH 所致血管内皮等靶器官损害影响的报道较少。本研究通过复制 IH 动物模型,观察红景天对 IH 导致的氧化应激产物、炎症因子、血管活性物质及血管内皮损伤的影响,为临床使用红景天防治 OSAHS 合并心脑血管疾病提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组:选择 4 周龄雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量 60~120 g,由兰州大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(甘)2018-0002。将大鼠按随机数字表法分为正常对照组、IH 组和红景天低、中、高剂量组,每组 9 只。

1.2 模型复制方法:将大鼠放入 IH 模型仓内,循环向舱内冲入氮气、氧气及压缩空气,120 s 为 1 个周期,其中纯氮气 30 s,静息 10 s;纯氧气 20 s,压缩空气 60 s,通过探氧仪监测使低氧时舱内最低氧浓度为 6%~7%,持续 30 s;复氧后氧浓度为 20%~21%,持续 60 s,舱内压力始终保持在大气压水平,8 h/d,共 45 d。

1.3 伦理学:本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准(审批号:2018-07-20)。

1.4 各组处理方法:红景天低、中、高剂量组均在低氧暴露 16 d 开始腹腔注射红景天注射液 0.05、0.1、0.2 mL/100 g;IH 组给予 1 mL 生理盐水。为确保每只大鼠腹腔注射用量相等,均为每只 1 mL,红景天各剂量组不足 1 mL 者可用相应量生理盐水补足,连续给药 30 d。正常对照组大鼠饲养仓及饲养时间与其他各组一致,舱内氧浓度持续为 20%~21%。

1.5 检测指标及方法:制模 45 d 后,用 10% 水合氯醛 3 mL/kg 腹腔注射麻醉大鼠后开胸,取冠状动脉(冠脉)组织液氮保存待测。

1.5.1 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)含量测定:采用比色法检测各组冠脉组织 SOD、MDA、NO 含量。

1.5.2 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量测定:用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组冠脉组织 HIF-1 α 、TNF- α 含量。

1.5.3 内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)的 mRNA 表达测定:采用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测各组冠脉组织 ET-1、VEGF mRNA 表达,引物由北京华英生物技术研究所提供。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行,以 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)为内参照,扩增条件:预变性 95 $^{\circ}\text{C}$, 10 min; 90 $^{\circ}\text{C}$, 15 s; 60 $^{\circ}\text{C}$, 60 s; 循环 40 次。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 mRNA 表达水平。

1.5.4 组织病理学观察:取各组冠脉组织用 4% 多聚甲醛水溶液固定,常规石蜡包埋,切为 4 μm 厚连续切片,脱蜡,苏木素-伊红(HE)染色,光镜下观察各组冠脉组织病理学改变。

1.6 统计学方法:用 SPSS 20.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同处理方法各组大鼠冠脉组织氧化应激指标水平的比较(表 1):与正常对照组比较, IH 组 MDA

水平明显升高, SOD 和 NO 水平明显降低 ($P < 0.01$); 与 IH 组比较, 红景天低、中、高剂量组 SOD 和 NO 含量均明显升高, MDA 含量明显降低 (均 $P < 0.05$)。

表 1 不同处理方法各组大鼠冠脉组织氧化应激指标水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	SOD (U/mg)	MDA (nmol/mg)	NO ($\mu\text{mol/g}$)
正常对照组	9	8.60 ± 0.34	0.50 ± 0.03	4.81 ± 0.41
IH 组	9	4.43 ± 0.22 ^a	0.78 ± 0.03 ^a	3.09 ± 0.07 ^a
红景天低剂量组	9	5.41 ± 0.37 ^b	0.74 ± 0.04	3.27 ± 0.18
红景天中剂量组	9	6.71 ± 0.28 ^b	0.70 ± 0.03	3.47 ± 0.28
红景天高剂量组	9	7.47 ± 0.19 ^b	0.57 ± 0.20 ^b	4.00 ± 0.28 ^b

注: 与正常对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 IH 组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 不同处理方法各组大鼠冠脉组织缺氧及炎症指标水平变化比较 (表 2): 与正常对照组比较, IH 组 TNF- α 、HIF-1 α 浓度明显升高; 与 IH 组比较, 红景天低、中、高剂量组上述指标水平均逐渐降低 (均 $P < 0.01$), 而以红景天高剂量组降低更明显。

表 2 不同处理方法各组大鼠 HIF-1 α 及 TNF- α 的水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	TNF- α (pg/mg)	HIF-1 α (ng/mg)
正常对照组	9	3.27 ± 0.14	7.16 ± 0.17
IH 组	9	6.35 ± 0.29 ^a	14.55 ± 0.70 ^a
红景天低剂量组	9	5.08 ± 0.27 ^b	11.07 ± 0.41 ^b
红景天中剂量组	9	4.39 ± 0.26 ^b	9.81 ± 0.44 ^b
红景天高剂量组	9	3.90 ± 0.17 ^b	8.40 ± 0.23 ^b

注: 与正常对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 IH 组比较, ^b $P < 0.01$

2.3 不同处理方法各组大鼠冠脉组织血管内皮指标 mRNA 表达水平的变化比较 (表 3): 与正常对照组比较, IH 组、ET-1 与 VEGF mRNA 表达明显升高。与 IH 组比较, 红景天低、中、高剂量组, ET-1 与 VEGF mRNA 表达水平均明显降低 (均 $P < 0.01$), 以红景天高剂量组的变化更明显。

2.4 各组大鼠冠脉组织病理学改变 (图 1): 光镜下可见, 正常对照组内膜完整, 内皮细胞疏松、淡染突起于内膜表面。IH 组动脉部分区内膜水肿甚至脱落, 血管壁间质水肿。红景天低剂量组内膜灶性水肿, 部分内皮细胞水肿、空泡化, 血管壁间质水肿,

内膜脱落。红景天中剂量组内膜灶性轻度水肿, 部分内皮细胞水肿, 空泡化, 部分内皮细胞核固缩深染。红景天高剂量组内膜完整, 部分内皮细胞水肿, 空泡化, 程度较低、中剂量组减轻。

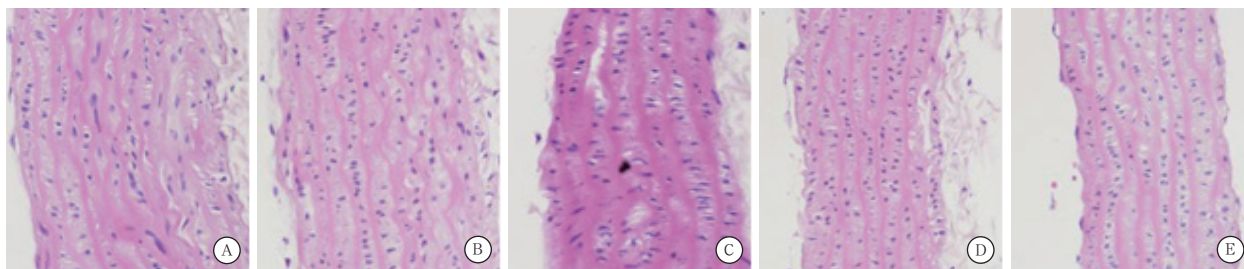
表 3 不同处理方法各组大鼠血管内皮指标 mRNA 水平的变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	ET-1 mRNA ($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$)	VEGF mRNA ($2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$)
正常对照组	9	1.10 ± 0.07	1.20 ± 0.07
IH 组	9	1.75 ± 0.03 ^a	4.38 ± 0.10 ^a
红景天低剂量组	9	1.71 ± 0.03	3.99 ± 0.12 ^b
红景天中剂量组	9	1.63 ± 0.07	3.27 ± 0.08 ^b
红景天高剂量组	9	1.12 ± 0.04 ^b	2.45 ± 0.09 ^b

注: 与正常对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 IH 组比较, ^b $P < 0.01$

3 讨论

OSAHS 是一种常见的多系统受累睡眠呼吸障碍性疾病, 心脑血管损害是其最为突出和严重的并发症。尚未发现安全有效的药物可预防或延缓 OSAHS 及其并发症的发生。研究表明, OSAHS 及其并发症主要与氧化、炎症反应、交感神经过度兴奋等有关^[6]。OSAHS 患者因长期反复缺氧与复氧, 导致体内氧自由基增加, 氧化能力增强, 进而损伤细胞或机体; 并且过多的活性氧通过相关转录因子扩大炎症反应, 引起 TNF- α 、白细胞介素-6 (IL-6)、C-反应蛋白 (CRP) 等水平明显升高, 可直接或间接损伤心血管系统^[7]。本研究显示, 与正常对照组比较, IH 组 MDA、TNF- α 水平明显升高, SOD 水平明显降低。而给予红景天注射液后各组 MDA、TNF- α 水平均明显降低, SOD 明显升高, 并且此种现象表现为剂量依赖性, 即红景天高剂量组效果更显著, 这与肖露等^[8]的体外细胞培养实验结果一致。表明红景天通过清除氧自由基、抗氧化炎症反应发挥保护靶器官的作用。HIF-1 是机体在低氧诱导下产生的、具有稳定机体氧合、防止组织损伤、减慢细胞凋亡的作用, 并通过一定机制引起下游 VEGF 水平增加^[9]。VEGF 的主要作用是诱导上皮细胞增殖



注: A 为正常对照组; B 为 IH 组; C 为红景天低剂量组; D 为红景天中剂量组; E 为红景天高剂量组

图 1 光镜下观察各组冠脉组织病理学改变 (HE 染色 高倍放大)

和生成新生血管,与动脉粥样硬化(AS)等的发生紧密相关^[10]。本研究显示,与正常对照组比较,IH 组 HIF-1 α 、VEGF 明显升高,而给予红景天注射液后 HIF-1 α 、VEGF 降低明显。这与沈伟等^[11]的研究结果一致。提示红景天可提高细胞的抗缺氧能力,抑制平滑肌增生和血管新生以及 AS。

有研究指出:AS 进程的首要表现为血管舒缩障碍,血压升高,血管内皮坏死脱落、血栓形成、循环受阻等,最终引起靶器官损害^[12]。因此各种心血管疾病的发生与血管内皮损伤高度相关。血管的正常舒缩不仅依赖于神经的调节,还通过自身合成与释放的多种活性物质调节^[13]。ET-1 是目前为止发现较为强烈的收缩血管物质,NO 为舒张血管的主要物质,ET-1 和 NO 作为维持血管舒缩功能的最重要活性物质,正常情况下处于动态平衡^[14]。其平衡关系的破坏,可影响血管的流速、流量及阻力,进而促进血小板聚集、黏附,与 AS 相关。本研究显示,与正常对照组比较,IH 组 ET-1 mRNA 表达明显升高,NO 水平明显降低,而给予红景天注射液后各组 ET-1 mRNA 表达明显降低,NO 升高,以红景天高剂量组的变化更明显,这与高全清等^[15]的研究结果一致。提示红景天通过维持 ET-1 和 NO 的动态平衡,促进血管舒张。

红景天具有耐缺氧、抗氧化、抗疲劳、免疫调节等多方面作用^[16]。董化江等^[17]研究表明,红景天苷预处理可显著降低 ET-1 的水平,间接起到保护心肌的作用。杨文博等^[18]研究表明,红景天苷联合亚低温对大鼠全脑缺血/再灌注(I/R)损伤均有保护作用,且二者联合保护作用更佳,其机制可能与抗自由基损伤有关。本研究显示,红景天对 IH 暴露引起心血管损害的保护作用是肯定的,红景天一方面能增强机体的抗缺氧能力,使体内自由基产生减少,减弱了氧化应激和炎症反应,从本质上降低了 OSAHS 对全身各系统各器官的损害;另一方面,红景天可清除 IH 暴露产生的自由基,有抗氧化应激与炎症反应的作用;最后,红景天通过舒张血管,抑制平滑肌增生和新生血管生成以及 AS,进而保护靶器官。但确切保护机制仍需更近一步实验证实,为临床使用红景天防治 OSAHS 合并心脑血管等靶器官损害提供依据。

参考文献

[1] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea [J]. *Lancet*, 2014, 383 (9918): 736-747. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.
 [2] Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177 (9): 1006-1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.

[3] Khayat R, Patt B, Hayes D. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease [J]. *Heart Fail Rev*, 2009, 14 (3): 143-153. DOI: 10.1007/s10741-008-9112-z.
 [4] Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5 (2): 173-178. DOI: 10.1513/pats.200708-119MG.
 [5] 岳星星,谢春毅,陶晓瑜.红景天苷干预心血管系统药理研究进展[J].*中国中医药信息杂志*, 2017, 24 (3): 130-133. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.03.032.
 Yue XX, Xie CY, Tao XY. Progress in pharmacological effects of Salidroside on cardiovascular system [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2017, 24 (3): 130-133. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.03.032.
 [6] 吴康,卢文菊,张挪富,等.间歇低氧与肺动脉高压的研究进展[J].*中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38 (10): 780-782. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.10.016.
 Wu K, Lu WJ, Zhang NF, et al. Advances in intermittent hypoxia and pulmonary hypertension [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2015, 38 (10): 780-782. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.10.016.
 [7] Pak VM, Grandner MA, Pack AI. Circulating adhesion molecules in obstructive sleep apnea and cardiovascular disease [J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18 (1): 25-34. DOI: 10.1016/j.smrv.2013.01.002.
 [8] 肖露,王静,朱凌鹏,等.合成红景天苷对 H9c2 细胞氧化应激损伤的保护作用研究[J].*药学与临床研究*, 2014, 22 (2): 105-108.
 Xiao L, Wang J, Zhu LP, et al. Protective effects of synthetic salidroside on H9c2 cardiomyocytes oxidatively injured by H₂O₂ [J]. *Pharm Clin Res*, 2014, 22 (2): 105-108.
 [9] Tekin D, Dursun AD, Xi L. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) and cardioprotection [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31 (9): 1085-1094. DOI: 10.1038/aps.2010.132.
 [10] Zhang XB, Jiang XT, Cai FR, et al. Vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274 (2): 661-670. DOI: 10.1007/s00405-016-4102-6.
 [11] 沈伟,范维琥,施海明,等.红景天对兔主动脉粥样硬化斑块内血管内皮细胞生长因子表达及血管新生的影响[J].*中国中西医结合杂志*, 2008, 28 (11): 1022-1025. DOI: 10.3321/j.issn.1003-5370.2008.11.018.
 Shen W, Fan WH, Shi HM, et al. Effects of Rhodiola on expression of vascular endothelial cell growth factor and angiogenesis in aortic atherosclerotic plaque of rabbits [J]. *CJITWM*, 2008, 28 (11): 1022-1025. DOI: 10.3321/j.issn.1003-5370.2008.11.018.
 [12] Tesaro M, Cardillo C. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2011, 203 (1): 279-286. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2011.02290.x.
 [13] 张蕾,阮君山,严令耕,等.内皮素和一氧化氮致血管损伤性疾病的分子机制及药物研发策略[J].*中国药理学通报*, 2012, 28 (2): 162-165. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.02.004.
 Zhang L, Ruan JS, Yan LG, et al. Nitric oxide and endothelin: their roles and targeting drugs in vascular diseases [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2012, 28 (2): 162-165. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2012.02.004.
 [14] Kawanabe Y, Nauli S M. Endothelin [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68 (2): 195-203. DOI: 10.1007/s00018-010-0518-0.
 [15] 高全清,沙马阿直.红景天苷改善血管内皮舒缩功能实验研究[J].*陕西医学杂志*, 2017, 46 (3): 304-306. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2017.03.009.
 Gao QQ, Shama AZ. Salidroside improve the contraction and dilatation function of vascular endotheliocyte [J]. *Shaanxi Med J*, 2017, 46 (3): 304-306. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2017.03.009.
 [16] 王爱玲,曲玮,梁敬钰.红景天属植物化学成分及药理作用研究进展[J].*海峡药学*, 2014, 26 (1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2014.01.001.
 Wang AL, Qu W, Liang JY. Progresses on chemical constituents and pharmacological activities of Rhodiola L [J]. *Strait Pharm J*, 2014, 26 (1): 1-8. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2014.01.001.
 [17] 董化江,单娜娜,罗悦晨,等.红景天苷对心肌缺血/再灌注损伤大鼠内皮素-1 的影响[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19 (6): 333-335. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.05.005.
 Dong HJ, Shan NN, Luo YC, et al. The effect of Salidroside on endothelin-1 in rats with acute myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2012, 19 (6): 333-335. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.05.005.
 [18] 杨文博,董河,刘陕岭,等.红景天苷联合亚低温对大鼠脑缺血/再灌注损伤后神经细胞形态与功能的影响[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23 (1): 66-70. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.016.
 Yang WB, Dong H, Liu SL, et al. Effects of salidroside combined with mild hypothermia on neuron motility and function in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2016, 23 (1): 66-70. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.01.016.

(收稿日期: 2019-02-19)