

黄酮类化合物在防治急性高原缺氧损伤中的研究进展



王格格^{1, 2}, 辛宇^{1, 2}, 陈克明², 景临林³

1. 甘肃中医药大学药学院 (兰州 730100)
2. 中国人民解放军联勤保障部队第940医院基础医学实验室 (兰州 730050)
3. 西安交通大学第一附属医院药学部 (西安 710000)

【摘要】快速暴露在以低压低氧为主要特征的高原环境中能够对机体多个脏器造成损伤。黄酮类化合物是一类安全有效的天然抗氧化剂,通过清除自由基、抑制脂质过氧化和炎性反应,在高原缺氧损伤的防治中展现出良好的应用前景。本文系统综述了高原缺氧所致组织器官损伤的病理类型及其分子机制,重点探讨了黄酮类化合物对高原缺氧损伤的保护作用及其多靶点作用机制,以期黄酮类化合物在高原医学领域的转化应用提供理论依据和研究方向。

【关键词】黄酮类化合物;高原;急性低压低氧;氧化应激;炎症反应

【中图分类号】 R963

【文献标识码】 A

Research progress of flavonoids against injury induced by acute high-altitude hypoxia exposure

WANG Gege^{1,2}, XIN Yu^{1,2}, CHEN Keming², JING Linlin³

1. College of Pharmacy, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730100, China
2. Basic Medical Laboratory, The 940 Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese PLA, Lanzhou 730050, China
3. Department of Pharmacy, The first affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

Corresponding author: JING Linlin, Email: lfjinglinlin@163.com

【Abstract】Rapid exposure to high-altitude environments characterized by hypobaric hypoxia can induce multi-organ damage in the body. Flavonoids, as a class of safe and effective natural antioxidants, demonstrate significant therapeutic potential in preventing and treating high-altitude hypoxia-induced injuries through mechanisms involving free radical scavenging, inhibition of lipid peroxidation, and suppression of inflammatory responses. This paper systematically reviews the pathological characteristics and molecular mechanisms of hypobaric hypoxia-induced tissue and organ damage, with a focused discussion on the protective effects of flavonoids against such injuries and their multi-target mechanisms of action, aiming to provide a theoretical foundation and future research directions for the translational applications of

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502029

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81872796); 西安交通大学第一附属医院科研发展基金项目 (2022MS-11); 甘肃省自然科学基金项目 (22JR11RA011)

通信作者: 景临林, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: lfjinglinlin@163.com

flavonoids in the field of high-altitude medicine.

【Keywords】Flavonoids; High altitude; Acute hypobaric hypoxia; Oxidative stress; Inflammatory response

全球约有 4 亿人在海拔 1 500 m 以上的地区工作和生活^[1]。随着海拔升高,氧气浓度降低。当机体快速暴露于高原地区的低压低氧环境时,会诱发急性高原反应、高原脑水肿和高原肺水肿等急性高山病的发生^[2],严重时甚至危及生命。

尽管高原缺氧损伤的机制复杂,但氧化应激和炎症反应是公认的核心机制^[3-4]。黄酮类化合物已被证明是一类安全有效的天然抗氧化剂,在高原缺氧损伤防治方面表现出优异的作用。近年研究表明,黄酮类化合物可通过清除自由基、抑制炎症因子释放、调控自噬与凋亡等机制,显著缓解高原缺氧引起的多器官损伤。本文系统梳理黄酮类化合物对高原缺氧环境下组织器官的保护作用及分子机制的研究,评估黄酮类化合物在高原医学中的应用前景和局限性,并重点探讨黄酮类化合物在其中的保护作用及分子机制,旨在为高原医学领域的药物研发与临床干预提供理论依据。

1 常见的急性高原缺氧损伤

1.1 高原脑损伤

大脑是较其他器官更易受到高原环境影响的器官,主要表现为急性高原反应和高原脑水肿等。

1.1.1 急性高原反应

急性高原病作为高原低氧应激反应的典型病理表现,其发病机制主要涉及机体快速进入高海拔区域(海拔 $\geq 2\ 500\text{ m}$)后,外界低氧环境超出个体习服能力所引发的系列生理失代偿。根据临床表现的严重程度,急性高原反应(acute mountain sickness, AMS)最为常见,其特征表现为进行性加重的头痛、头晕、乏力、呕吐等^[5]。值得关注的是,AMS 的发病风险存在显著个体差异,其关键影响因素包括:目标海拔高度、个人敏感性、海拔攀升速率和预适应训练水平等^[6]。AMS 具有明确的时相性特征:进驻高原 4~12 h 为症状初发窗口期,未经有效干预其病程可持续到第 5 d,进行性加重的 AMS 可能继发高原脑水肿这一危重症候群^[7],从而出现精神能力受损、嗜睡、昏迷和共济失调等精神状态的变化^[8]。

1.1.2 高原脑水肿

高原脑水肿(high altitude cerebral edema, HACE)是由急性低压缺氧引起的中枢神经系统功能严重障碍,通常被认为是 AMS 终晚期^[9]。神经影像学研究显示:轻型 HACE 以脑室旁白质局灶性水肿为特征,重型 HACE 则累及胼胝体压部及皮质脊髓束水肿,并发脑微出血与血管源性水肿扩散。值得注意的是,尽管 HACE 发病率较低,但病程进展呈指数级恶化,若得不到及时适当的治疗,患者可能在 24 h 迅速发展为昏迷或死亡,致死机制主要涉及脑干功能衰竭及颅内压代偿失调^[10]。

HACE 的形成涉及双相病理机制:细胞毒性脑水肿和血管源性脑水肿协同作用于中枢神经系统^[11]。细胞毒性脑水肿机制源于缺氧诱导线粒体功能障碍,通过以下反应实现,自由基超载抑制 Na^+/K^+ -三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)酶活性,破坏神经元离子稳态;氧化应激诱导星形胶质细胞水通道蛋白 4 异常表达,引发细胞内液体积聚^[12]。血管源性脑水肿则以血脑屏障完整性被破坏为特征,分子基础包括:缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)介导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)过表达;炎症因子促使紧密连接蛋白 Claudin-5 发生自噬性降解;小窝蛋白-1 表达上调增强内皮细胞转胞吞作用,三者共同导致血脑屏障通透性增加及血管源性水肿形成^[13]。

1.1.3 高原缺氧诱导的认知功能障碍

急性缺氧可导致大脑皮质细胞氧化应激反应水平升高,增强细胞自噬,引发神经元兴奋性毒性反应,加重细胞凋亡和脑功能损伤^[14]。动物模型研究证实,大鼠急性暴露于 4 200 m 高海拔环境 3 d 后,学习和记忆能力受到严重影响^[15],其表现为反应时间延长、精神运动警觉性降低、持续注意力降低、学习记忆能力及空间工作记忆受损等方面^[16]。海马神经细胞的坏死和损伤是造成急性高海拔暴露中大脑认知功能障碍的重要原因^[17],而其影响的认知损害程度和领域,主要取决于暴露在低氧的时间和处在的海拔高度,认知能力的丧失会随着海拔的升高而加剧^[16]。

2.1 氧化应激

生物体氧化还原稳态失衡可触发病理性氧化应激。其本质是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成速率超过内源性抗氧化清除能力, 导致细胞内 ROS 水平异常升高。ROS 作为包含超氧阴离子自由基 ($O_2^{\cdot-}$)、羟基自由基 ($\cdot OH$)、过氧化氢 (H_2O_2) 等功能性分子群体的总称^[25], 在生理状态下参与调控细胞生长、分化、凋亡和免疫应答, 并可作为第二信使介导信号转导。然而, 在高原低压缺氧等环境应激条件下, 线粒体电子传递链异常导致 ROS 生成增加, 伴随谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 等抗氧化物质耗竭及脂质过氧化终产物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 蓄积^[26], 这种氧化还原失衡会对细胞膜、酶和脱氧核糖核酸造成损害, 引发细胞功能障碍, 甚至死亡^[27], 构成高原缺氧损伤的核心机制^[3]。

2.2 炎症反应

氧化应激与炎症反应在高原低氧损伤中构成双向调控网络, 其交互作用遵循“ROS-活化 B 细胞核因子 κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κB)-核苷酸结合寡聚化结构域受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3)”分子级联模型。一方面, 中性粒细胞在炎症部位释放大量的 ROS, 导致过度的氧化损伤。另一方面, 许多 ROS 和氧化应激产物能够增强炎症反应。因此, 炎症反应同样是高原低氧损伤发生及发展过程中的重要机制之一, 这可能与炎症因子影响血管通透性和血管收缩舒张平衡有关。Liao 等^[28]发现, 低压低氧能够导致 GSH 水平降低、磷脂化合物蓄积, 从而加重氧化应激和炎症反应。

NF- κB 是一种由氧化应激和其他几种炎症介质诱导的转录因子。有研究证实低压缺氧损伤可能通过 NF- κB 信号通路诱导中性粒细胞外陷阱形成, 并通过调节 B 细胞淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 关联 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和 Bcl-2 的表达促进肾细胞凋亡, 从而加重肾损伤^[29]。NLRP3 炎性小体是炎症反应的核心因子, 包括 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白^[30]。缺氧条件下 ROS 的产生和 NF- κB 激活会触发 NLRP3 炎性小体激活半胱天冬蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase,

Caspase), 增加促炎因子白细胞介素 (interleukin, IL)- 1β 和 IL-18 的产生, 从而导致细胞凋亡^[31]。

2.3 自噬

自噬是细胞内溶酶体降解途径, 负责回收营养物质以提供生物能量中间体和蛋白质维持细胞对抗外部应激的内稳态^[32]。在高原缺氧环境下的自噬调控呈现特异性双重效应。在急性低压低氧暴露时, 神经元自噬通量受损易诱导脑损伤, 其可能与自溶酶体 (autolysosome, AL) 形成障碍和自噬减少有关, 进而自噬增强则可减轻氧化应激和认知功能障碍, 因此自噬是影响高原脑损伤的原因之一^[33]。有报道称, 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt 激酶 (Akt kinase, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路与应激状态下线粒体稳态有着密不可分的联系, 对线粒体自噬起着负向调控作用^[34-35]。其激活可协同抑制内质网应激相关凋亡通路, 维持海马神经元存活, 所以 PI3K/AKT/mTOR 通路可能与脑损伤中线粒体自噬调控有着重要关系^[36]。Sun 等^[37]发现, PDZ 结合激酶介导的 p53 抑制可增强沉默信号调节因子 (silence information regulator 1, SIRT1) 去乙酰化活性, 促进 SIRT1-PINK1 轴诱导的线粒体自噬, 在急性缺氧中发挥抗炎和抗氧化双重保护作用。有报道称, 自噬在心脏中一般维持在较低水平, 并会因 ATP 耗竭、ROS 过载和线粒体功能障碍等条件下迅速增加, 而增加自噬可以改善缺氧引起的心肌细胞损伤, 这与 HIF-1/Bcl-2/腺病毒 E1B 19 kD 结合蛋白 3 信号通路有关^[38]。

2.4 线粒体功能障碍

高原缺氧性神经元损伤的核心机制与线粒体动态平衡紊乱密切相关。神经元能量代谢高度依赖线粒体内膜氧化磷酸化产生的 ATP, 因此维持线粒体网络稳态是缺氧适应的关键^[39]。所以在高原缺氧环境下, 线粒体更易受到损伤, 造成 ROS 急剧增加, 导致氧化应激和随后的神经元死亡^[40]。发动蛋白 2 (dynamin-2, DN2) 属于大三磷酸鸟苷动力蛋白家族, 是线粒体分裂复合体核心组分^[41], 在缺氧条件下 DN2 过表达虽可短暂抑制 ROS, 却会通过损害线粒体自噬流加剧功能障碍^[33]。急性低氧低压诱导丝裂原蛋白 2 上调, 通过阻滞 ROS 的清除导致线粒体基质过氧化, 进而促进线粒体通透性过渡孔持续开放, 引发膜电位崩溃及细胞色素 C 泄漏,

最终启动 Caspase 依赖的凋亡通路。值得注意的是, 此病理过程在心肌细胞中尤为显著^[42]。

2.5 细胞凋亡

细胞凋亡是细胞自主性、有序性的细胞死亡, 且由多基因严格控制, 改善并维持机体的正常代谢活动^[43]。高原缺氧被认为是造成细胞凋亡的重要原因之一, 其中 HIF-1 α 在缺氧控制的细胞生长和凋亡中有着重要作用, 急性缺氧时 HIF-1 α 调控下游抗凋亡蛋白 Bcl-2 促使其上调^[44], Beclin-1 作为低氧诱导细胞自噬的关键因子, 可以与 Bcl-2 形成复合物, 通过 PI3K/AKT 信号通路促进细胞发生自噬。Huan 等^[45]通过观察线粒体亚结构, 以及 Caspase-3、Bax 和细胞色素 C 的表达, 发现急性高原性头痛后神经元发生变性和细胞死亡与凋亡细胞中的线粒体有关。三七皂苷 R₁ 通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) /90 kD 核糖体 S6 激酶 (90 kD ribosomal S6 kinase, p90RSK) 信号轴介导 Bcl-2 相关启动子蛋白去磷酸化, 在缺氧环境下发挥抗凋亡的作用, 在高原心脏保护作用中展现剂量依赖性^[20]。

3 黄酮类化合物对高原损伤的保护作用

3.1 对高原脑损伤的作用

3.1.1 黄酮类化合物对高原急性脑损伤的保护作用

高原缺氧可导致脑组织氧化应激、能量代谢障碍及神经炎症, 进而诱发脑水肿和认知障碍。研究表明, 黄酮类化合物可通过多靶点、多通路调控机制发挥显著的神经保护作用。

葛根素是一种天然异黄酮碳苷, 可通过减轻氧化应激、上调脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 下调 HIF-1 α 的水平, 有效改善急性高原缺氧所致小鼠的学习和记忆功能障碍^[46]。

黄芩素可通过调控 Caspase-3/Bax/Bcl-2 凋亡通路保护皮质神经元^[47]。黄芩素-7-甲醚 (5,6-二羟基-7-甲氧基黄酮) 为黄芩素 7 位羟基甲基化的衍生物, 修饰后显著提高了代谢稳定性, 存活时间延长率为 40.86%。其可通过清除过量自由基, 抑制脂质过氧化、改善机体能量代谢, 激活核因子 (红细胞衍生 2) 相关因子 2 [nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2] / 抗氧化反应元件 (antioxidant response elements, ARE) / 血红素

氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 途径提高抗氧化酶活性, 有效改善高原缺氧脑损伤^[48]。

槲皮素是一种五羟基黄酮苷元, 通过双重途径改善认知功能障碍: 直接清除 ROS 和羟基自由基, 减少氧化应激介导的海马神经退行性疾病来逆转低压缺氧引起的记忆损伤^[49]。

苏茅苧黄酮 (5-羟基-7,8-二甲氧基黄酮) 和茅苧黄酮 (5-羟基-6,7-二甲氧基黄酮) 均属于天然二甲氧基黄酮类化合物, 但因甲氧基取代位点差异 (7,8- vs. 6,7-) 呈现显著的功能分化。苏茅苧黄酮通过多靶点协同减轻高原脑损伤: 激活 Nrf2/HO-1 通路抑制氧化应激和脂质过氧化; 提升 ATP 酶水平, 降低乳酸脱氢酶水平, 改善缺氧诱导的能量功能代谢障碍; 调控 Bax/Bcl-2 比值, 抑制线粒体途径诱导的细胞凋亡, 保护神经元, 减轻高原缺氧诱导的脑损伤^[50]。茅苧黄酮侧重炎症通路调控: 清除过量自由基和抑制脂质过氧化; 降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 等炎症因子蛋白表达水平而抑制炎症反应, 从而改善高原缺氧脑损伤^[51]。

6-羟基染料木素 (hydroxygenistein, OHG) 是异黄酮, 具有良好的体外抗氧化活性^[52], 且展现出了多靶点神经保护作用: 清除过量自由基, 改善脂质过氧化, 缓解高原缺氧诱导的氧化应激; 激活 HIF-1 α /VEGF/基质金属蛋白酶 9 通路促进血管适应; 阻断髓样分化因子 88/NF- κ B/NLRP3 通路, 抑制炎症因子的分泌; 抑制凋亡相关蛋白的表达, 最终缓解急性高原脑损伤^[53]。

因此, 多种黄酮类化合物对急性高原缺氧脑损伤的神经保护机制, 多是通过多靶点协同作用发挥疗效: 第一, 均展现出清除自由基、抑制脂质氧化的共性功能, 但作用途径存在差异; 第二, 多数通过调 Bax/Bcl-2 比例影响线粒体凋亡通路, 但苏茅苧黄酮却是直接干预线粒体凋亡途径; 第三, 结构修饰的取代位点不同会显著影响药理学活性, 如: 黄芩素 7 位羟基甲基化后可使代谢稳定性提升 40.86%, 苏茅苧黄酮 (7,8-二甲氧基) 呈现多靶点协同作用, 而茅苧黄酮 (6,7-二甲氧基) 则侧重抗炎通路。这种结构细微差异导致的功能分化, 可以为未来药物结构优化提供参考。

3.1.2 黄酮类化合物对HACE的保护作用

5,6,7,8-四羟基黄酮 (5,6,7,8-tetrahydroxy

flavone, THF) 和 7-羟乙基白杨素 (7-hydroxy ethyl chrysin, 7-HEC) 是基于白杨素骨架进行定向结构修饰获得的新型黄酮衍生物, 其中 THF 为 A 环四羟基化衍生物^[54], 7-HEC 则为羟乙基修饰产物。两者通过以下协同机制防治高原脑损伤: 清除自由基、抑制脂质过氧化和修复抗氧化防御; 阻断神经细胞凋亡通路^[55-57]。7-HEC 还具有特异性机制: 抑制细胞凋亡, 增强自噬、抗炎作用^[56]。该系列结构改造为高原病防治药物研发提供了新思路。值得关注的是, 王小娟等^[58]在此基础上进一步拓展研究, 通过乳化溶剂挥发技术成功制备 7-HEC/ 聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒, 构建了新型纳米递送系统, 为改善 7-HEC 的生物利用度提供了创新性技术方案。

3.2 黄酮类化合物对高原肺损伤的保护作用

槲皮素和山奈酚对高原肺损伤具有保护作用。槲皮素^[59-60]通过减轻缺氧引起的氧化损伤和炎症反应, 减少 VEGF 的表达以及减轻缺氧引起的血管渗漏和改善 Na⁺ 转运, 清除肺内积液, 同时减弱 NF- κ B 激活, 稳定酸度系数水平, 使肺泡液清除率增加, 进而预防 HAPE。山奈酚属于黄酮醇类, 是山奈的活性物质, 可降低肺含水量, 减轻 HAPE 的病理表现, 降低炎症因子水平, 提升抗氧化酶的活性^[61], 通过 PI3K/AKT1 信号通路^[62], 预防急性低压低氧诱导的 HAPE 的发生的作用。这些研究表明, 黄酮类化合物对肺组织的保护作用均通过抗氧化和抗炎 (抑制 NF- κ B 等通路) 发挥作用。但槲皮素侧重液体代谢调节 (如 VEGF 抑制、Na⁺ 转运增强), 直接改善肺泡功能; 而山奈酚则依赖 PI3K/AKT1 通路增强抗凋亡能力, 更侧重于病理后期的组织修复。槲皮素 (五羟基黄酮) 与山奈酚 (三羟基黄酮) 可能因其羟基取代差异而影响其靶向性, 推测槲皮素对离子通道的调控能力可能与其极性基团分布相关。

Pei 等^[63]发现, 提前 3 d 给药三七皂苷 R₁, 会显著降低肺功指标, 通过激活 ERK1/2 通路, 促进下游 p90RSK 磷酸化, 抑制 Bcl-2 关联死亡启动子 (Bcl-2 associated death promoter, BAD) 介导的细胞凋亡, 同时下调 HIF-1 α 、上调水通道蛋白 1 表达, 减轻炎症 (TNF- α 、IL-1 β) 和氧化应激 (MDA、过氧化氢酶、GSH 氧化物酶)。首次阐明三七皂苷 R₁ 通过 ERK1/2 通路抑制凋亡的分子机制, 为 HAPE 的药物开发提供新靶点。

3.3 黄酮类化合物对高原心肌损伤的保护作用

黄酮类化合物对缺氧诱导的心肌细胞损伤具有良好的治疗作用, 其作用机制与其清除过量自由基, 抑制脂质过氧化、改善机体能量代谢缓解机体氧化应激有关。黄芩素-7-甲醚不仅具有黄酮类化合物抗缺氧的普遍机制作用, 还能激活 Nrf2/ARE/HO-1 途径提高抗氧化酶活性的作用^[64]。茅苧黄酮被证实具有调节凋亡相关蛋白的作用^[65]。8-OHG 是染料木素羟基化的一种天然异黄酮化合物, 具有多个酚羟基和邻二酚羟基结构, 其可能是通过改善 PI3K/AKT 信号通路和影响细胞自噬发挥对低压低氧心肌损伤的保护作用^[66]。故推测此通路 (自噬调控) 可能与其特定的羟基分布有关。

Zhao 等^[20]研究发现, 提前三天给予三七皂苷 R₁ 虽未能显著预防高原缺氧性心肌损伤, 但可有效减轻心肌病理损伤。三七皂苷 R₁ 可改善高原缺氧引起的心律失常和心传导异常, 缓解过度氧化应激和炎症反应。同时, 通过 ERK1/2-p90RSK-BAD 信号通路, 抑制细胞凋亡, 进而改善高原缺氧心肌损伤。

3.4 黄酮类化合物对高原肾损伤的保护作用

急性高原缺氧可诱发急性肾损伤, 持续损伤将会发展为急性肾功能衰竭或慢性肾病^[67]。Rathi 等^[68]发现, 从低压缺氧暴露 12 h 开始会增强氧化应激诱发最大肾损伤发生, 导致肾功能受损和肾组织损伤。

药理学研究表明, 槲皮素 (50 mg/kg 槲皮素) 在低压低氧暴露 12 h 后干预, 可显著减轻肾损伤, 其机制涉及以下方面: 通过稳定 HIF-1 α 转录活性, 抑制 VEGF 过度表达, 从而在改善高原肾功能障碍^[68]; 槲皮素与血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 结合, 调节血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 通路由促炎轴向抗炎轴转化, 减少炎症因子释放^[69], 恢复 Cl⁻ 平衡, 接近常氧水平; 槲皮素通过增强抗氧化系统, 减轻氧化应激, 抑制促炎因子, 从而减轻低压低氧诱导的肾损伤。槲皮素对脑、肺、肾均有保护作用, 且均是通过抗氧化和抗炎发挥作用, 而肾脏特异性靶向 RAAS 通路。但槲皮素低水溶性和代谢快的特点可能会限制肾脏靶向性, 故未来可以重点

表1 黄酮类化合物对高原缺氧多器官损伤的作用机制
Table 1. Mechanisms of action of flavonoids on high-altitude hypoxia-induced multi-organ injury

靶器官	化合物	模型	核心机制关键参数变化	文献
急性脑损伤	葛根素	大鼠 (7 000 m, 24 h)	↓血清MDA, ↑GSH水平, 抑制HIF-1α表达	[46]
	槲皮素	SD大鼠 (7 600 m, 7 d)	清除ROS、提升GSH和恢复SOD/GSH还原酶活性, 抑制Caspase-3依赖性凋亡通路, 减少海马神经元死亡	[49]
	6-OHG	小鼠 (8 000 m, 24 h)	激活Nrf2/HO-1通路, 抑制NF-κB/NLRP3炎症, ↓Bax/Bcl-2比值	[53]
	黄芩素	BALB/c小鼠 (25 000英尺, 6 h/d × 3 d)	抑制12/15-脂氧合酶, 减少线粒体损伤及细胞色素C释放, 阻断Caspase-9/3介导的凋亡	[47]
	黄芩素-7-甲醚	BALB/c小鼠 (8 000 m, 12 h)	激活Nrf2/HO-1通路 (Nrf2 ↑ 50%), 降低脑含水量 (↓ 30%)	[48]
	苏荠苧黄酮 (5-羟基-7,8-二甲氧基黄酮)	BALB/c小鼠 (8 000 m, 24 h)	抑制HIF-1α (↓ 45%) 和VEGF (↓ 35%) 表达, 激活Nrf2/HO-1通路 (Nrf2 ↑ 50%, HO-1 ↑ 40%)	[50]
	荠苧黄酮 (5-羟基-6,7-二甲氧基黄酮)	BALB/c小鼠 (8 000 m, 12 h)	抗氧化 (ROS ↓、GSH ↑)、抗炎 (IL-6 ↓、TNF-α ↓)、凋亡调控 (Bcl-2/Bax ↑)	[51]
	7-HEC	Wistar大鼠 (6 000 m, 72 h)	调控氧化应激 (SOD ↑、MDA ↓)、细胞周期蛋白D1 ↑及微管关联蛋白1轻链3β (microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, LC3-B) ↑	[55-57]
肺损伤	THF	Wistar大鼠 (6 000 m, 72 h)	抑制HIF-1α/VEGF/基质金属蛋白酶9通路, 降低氧化应激 (MDA ↓、SOD ↑) 及炎症 (TNF-α ↓), 调节能量代谢	[56]
	槲皮素	SD大鼠 (7 620 m, 6 h)	VEGF ↓、抑制NF-κB激活、增敏β2-雄激素受体信号 (Kd=37.4 μmol/L), 抑制G蛋白偶联受体激酶2/β抑制蛋白, 提高肺泡液清除率 ↑ 72%	[59-60]
	山奈酚	SD大鼠 (6 000 m, 7 d)	抑制PI3K/AKT通路 (PI3K ↓、AKT1 ↓), 降低氧化应激 (MDA ↓、SOD ↑) 及炎症 (TNF-α ↓)	[61-62]
	三七皂苷R ₁	大鼠 (6 000m, 3 d)	通过激活ERK1/2通路, 促进下游p90RSK磷酸化, 抑制BAD介导的细胞凋亡, 同时下调HIF-1α、上调水通道蛋白1表达, TNF-α、IL-1β ↓和MDA、过氧化氢酶、GSH氧化物酶 ↓	[62]
心肌损伤	黄芩素-7-甲醚	BALB/c小鼠 (8 000m, 12 h)	激活Nrf2/HO-1通路 (Nrf2 ↑ 50%), 心肌MDA (↓ 35%)	[64]
	荠苧黄酮	BALB/c小鼠 (8 000m, 12 h)	ROS/MDA ↓, GSH ↑、Na ⁺ -K ⁺ -ATP酶和Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATP酶活性 ↑、Bcl-2/Bax比值 ↑。	[65]
	8-OHG	小鼠 (8 000m, 24 h)	上调p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT比值, 抑制自噬相关蛋白 (p62、Beclin-1), LC3B-I/LC3B-II比值 ↑。	[66]
	三七皂苷R ₁	大鼠 (6 000 m, 48 h)	通过下调凋亡蛋白Bax、cleaved Caspase 3、cleaved Caspase 9和cleaved 多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶1的表达, 激活ERK1/2-p90RSK途径上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达来减少心肌细胞凋亡。	[20]
肾损伤	槲皮素	SD大鼠 (7 620 m, 12 h)	调节RAAS通路 (Ang II ↓、ACE2 ↑), 抗氧化 (ROS ↓、GPx ↑) 及抗炎 (NF-κB ↓)	[67-69]

突破其生物利用度限制, 可开发纳米载体或前药改善黄酮类化合物对高原缺氧多器官损伤的作用机制。

4 结语

高原缺氧损伤作为威胁高原暴露人群健康的重要病理问题, 其防治策略的研究具有显著的临

床及军事价值。本文系统综述了高原缺氧对各器官系统的病理损伤机制, 并重点探讨了黄酮类化合物在防治急性高原缺氧损伤中的多靶点保护作用及其分子机制, 揭示了其在高原医学领域的广阔应用前景。

黄酮类化合物的核心优势在于其多靶点协同作用。例如: 槲皮素不仅能清除自由基、减轻氧

化应激, 还可通过抑制 NF- κ B 通路降低炎症因子释放, 并通过调节 HIF-1 α /VEGF 通路改善血管通透性, 从而在 HACE^[49] 和肺水肿^[59-60] 中发挥双重保护作用。凸显了黄酮类化合物“一药多效”的特点。研究表明, 黄酮类化合物的药理活性与其结构密切相关。例如: 苏茅苧黄酮^[50] 与茅苧黄酮^[51] 因甲氧基取代位点差异 (7,8- vs. 6,7-) 分别偏向抗氧化和抗炎作用。这些发现提示, 通过定向结构修饰可优化黄酮类化合物的靶向性和生物利用度, 为未来药物设计提供重要参考。

目前关于高原缺氧损伤研究的局限性: 一是尽管已有研究证实黄酮类化合物的疗效, 但其具体作用网络仍存在未完全阐明的环节。如: 线粒体动力学在器官损伤中的特异性机制以及铁死亡等新型细胞死亡途径在高原缺氧中的潜在作用尚未充分探索。二是天然黄酮类化合物存在水溶性差、代谢快、生物利用度低、提取成本高等问题。三是当前针对黄酮类化合物的研究主要集中于临床前研究阶段, 其人体临床试验数据仍显不足。这种临床转化率低下, 的关键制约因素源于药动学参数的种属差异: 在动物实验模型中采用的高剂量给药方案, 经体表面积折算后对应的人体等效剂量可能超出安全阈值, 导致潜在的肝肾毒性和代谢负担, 这种剂量依赖性的毒性风险严重阻碍了其向临床研究的转化进程。

后续研究应从以下方面进行: 一是深入机制探索。结合组学技术 (如转录组、蛋白组) 解析黄酮类化合物与铁死亡、线粒体动态失衡等新兴通路的关联。多项研究证实, 高原缺氧损伤与铁死亡存在显著关联, 但黄酮类化合物是否通过调控铁死亡途径发挥保护作用尚未明确。此外, 其在维持线粒体动态平衡 (融合/分裂) 中的作用机制仍有待系统解析。可通过体外实验重点探索线粒体自噬与铁死亡可能存在的交互机制。二是采用纳米载体或结构修饰改善黄酮类化合物的溶解性、稳定性与靶向性。将药物与亲脂性阳离子共价连接将药物特异性递送到线粒体是一种新的治疗手段, Da 等^[70] 发现, 以聚乳酸-羟基乙酸共聚物为载体, 采用乳化溶剂蒸发法制备 4-[6-(三苯基膦)己氧基]苯基-4,4,5,5-四甲基-4,5-二氢咪唑自由基负载纳米粒子, 可提高合成药稳定性, 且该新型给药系统对低压低氧脑损伤具有良好的

保护作用, 安全性较好。这为未来提高黄酮类的溶解性和稳定性提供了新思路。

参考文献

- 1 Zhang ZA, Sun Y, Yuan Z, et al. Insight into the effects of high-altitude hypoxic exposure on learning and memory[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4163188. DOI: [10.1155/2022/4163188](https://doi.org/10.1155/2022/4163188).
- 2 Wang T, Hou J, Xiao W, et al. Chinese medicinal plants for the potential management of high-altitude pulmonary oedema and pulmonary hypertension[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 815-827. DOI: [10.1080/13880209.2020.1804407](https://doi.org/10.1080/13880209.2020.1804407).
- 3 Pena E, El Alam S, Siques P, et al. Oxidative stress and diseases associated with high-altitude exposure[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(2): 267. DOI: [10.3390/antiox11020267](https://doi.org/10.3390/antiox11020267).
- 4 Matschke V, Theiss C, Matschke J. Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(2): 238-241. DOI: [10.4103/1673-5374.244780](https://doi.org/10.4103/1673-5374.244780).
- 5 Silber E, Sonnenberg P, Collier DJ, et al. Clinical features of headache at altitude: a prospective study[J]. *Neurology*, 2003, 60(7): 1167-1171. DOI: [10.1212/01.wnl.0000055876.26737.b9](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055876.26737.b9).
- 6 Beidleman BA, Tighiouart H, Schmid CH, et al. Predictive models of acute mountain sickness after rapid ascent to various altitudes[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2013, 45(4): 792-800. DOI: [10.1249/MSS.0b013e31827989ec](https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31827989ec).
- 7 廉国锋, 李钢, 罗勇军, 等. 高原脑水肿发病机制及防治研究进展 [J]. *人民军医*, 2020, 63(4): 343-346, 357. [Lian GF, Li J, Luo YJ, et al. Research progress on the pathogenesis and prevention/treatment of high-altitude cerebral edema[J]. *People's Military Medical Journal*, 2020, 63(4): 343-346, 357.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-RMJZ202004013.htm>.
- 8 Jensen JD, Vincent AL. High altitude cerebral edema/high altitude cerebral edema (EB/OL). (2023-07-17) [2025-07-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613666>.
- 9 Turner REF, Gatterer H, Falla M, et al. High-altitude cerebral edema: its own entity or end-stage acute mountain sickness?[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2021, 131(1): 313-25. DOI: [10.1152/jappphysiol.00861.2019](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00861.2019).
- 10 Garay AG, Franco DM, Estrada VHN, et al. Interventions for preventing high altitude illness: Part 2. Less commonly-used drugs[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3(3): CD012983. DOI: [10.1002/14651858.CD012983](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012983).
- 11 Urushida Y, Kikuchi Y, Shimizu C, et al. Improved neuroimaging findings and cognitive function in a case of high-altitude cerebral edema[J]. *Intern Med*, 2021, 60(8): 1299-1302. DOI: [10.2169/internalmedicine.5747-20](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5747-20).
- 12 Medhi G, Lachungpa T, Saini J. Neuroimaging features of fatal high-altitude cerebral edema[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2018, 28(4): 401-405. DOI: [10.4103/jri.IJRI_296_18](https://doi.org/10.4103/jri.IJRI_296_18).
- 13 Xue Y, Wang X, Wan B, et al. Caveolin-1 accelerates hypoxia-induced endothelial dysfunction in high-altitude cerebral edema[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 160. DOI: [10.1186/s12964-022-00976-3](https://doi.org/10.1186/s12964-022-00976-3).
- 14 Troncoso M, Bannoud N, Carvelli L, et al. Hypoxia-ischemia alters

- distribution of lysosomal proteins in rat cortex and hippocampus[J]. Biol Open, 2018, 7(10): bio036723. DOI: [10.1242/bio.036723](https://doi.org/10.1242/bio.036723).
- 15 Zhang XY, Zhang XJ, Xv J, et al. Crocin attenuates acute hypobaric hypoxia-induced cognitive deficits of rats[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 818: 300–305. DOI: [10.1016/j.ejphar.2017.10.042](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.10.042).
 - 16 Mayoral-Rodríguez S, Pérez-Álvarez F, Timoneda-Gallart C, et al. The adventures of fundi intervention based on the cognitive and emotional processing in attention deficit hyperactive disorder patients[J]. J Vis Exp, 2020, (160): 10.3791/60187. DOI: [10.3791/60187](https://doi.org/10.3791/60187).
 - 17 Chauhan NR, Kumar R, Gupta A, et al. Heat stress induced oxidative damage and perturbation in BDNF/ERK1/2/CREB axis in hippocampus impairs spatial memory[J]. Behav Brain Res, 2021, 396: 112895. DOI: [10.1016/j.bbr.2020.112895](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112895).
 - 18 Pan Z, Hu Y, Huang Z, et al. Alterations in gut microbiota and metabolites associated with altitude-induced cardiac hypertrophy in rats during hypobaric hypoxia challenge[J]. Sci China Life Sci, 2022, 65(10): 2093–2113. DOI: [10.1007/s11427-021-2056-1](https://doi.org/10.1007/s11427-021-2056-1).
 - 19 Wang Q, Hu L, Hu Y, et al. Carbon monoxide-saturated hemoglobin-based oxygen carriers attenuate high-altitude-induced cardiac injury by amelioration of the inflammation response and mitochondrial oxidative damage[J]. Cardiology, 2017, 136(3): 180–191. DOI: [10.1159/000448652](https://doi.org/10.1159/000448652).
 - 20 Zhao S, Jia N, Shen Z, et al. Pretreatment with Notoginsenoside R1 attenuates high-altitude hypoxia-induced cardiac injury via activation of the ERK1/2–P90RSK–Bad signaling pathway in rats[J]. Phytother Res, 2023, 37(10): 4522–4539. DOI: [10.1002/ptr.7923](https://doi.org/10.1002/ptr.7923).
 - 21 Zeng Y, Li YM, Cheng Y, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α activation can attenuate renal podocyte injury and alleviate proteinuria in rats in a simulated high-altitude environment[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 602: 35–40. DOI: [10.1016/j.bbrc.2022.02.091](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.02.091).
 - 22 Zouboules SM, Lafave HC, O'Halloran KD, et al. Renal reactivity: acid–base compensation during incremental ascent to high altitude[J]. J Physiol, 2018, 596(24): 6191–203. DOI: [10.1113/JP276973](https://doi.org/10.1113/JP276973).
 - 23 Chhabra V, Anand AS, Baidya AK, et al. Hypobaric hypoxia induced renal damage is mediated by altering redox pathway[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0195701. DOI: [10.1371/journal.pone.0195701](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195701).
 - 24 Wei JY, Hu MY, Chen XQ, et al. Hypobaric hypoxia aggravates renal injury by inducing the formation of neutrophil extracellular traps through the nf- κ B signaling pathway[J]. Curr Med Sci, 2023, 43(3): 469–477. DOI: [10.1007/s11596-023-2744-3](https://doi.org/10.1007/s11596-023-2744-3).
 - 25 Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. A general overview on the hyperbaric oxygen therapy: applications, mechanisms and translational opportunities[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(9): 864. DOI: [10.3390/medicina57090864](https://doi.org/10.3390/medicina57090864).
 - 26 Hou Y, Wang X, Chen X, et al. Establishment and evaluation of a simulated highaltitude hypoxic brain injury model in SD rats[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 2758–2766. DOI: [10.3892/mmr.2019.9939](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9939).
 - 27 Chakraborty S, Roychoudhury S. Pathological roles of reactive oxygen species in male reproduction[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1358: 41–62. DOI: [10.1007/978-3-030-89340-8_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-89340-8_3).
 - 28 Liao Y, Chen Z, Yang Y, et al. Antibiotic intervention exacerbated oxidative stress and inflammatory responses in SD rats under hypobaric hypoxia exposure[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 209(Pt 1): 70–83. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.002](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.002).
 - 29 Maimaiti A, Tao Y, Minmin W, et al. Improvement of total flavonoids from *Dracocephalum moldavica* L. in rats with chronic mountain sickness through (1)H–NMR metabolomics[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6695346. DOI: [10.1155/2021/6695346](https://doi.org/10.1155/2021/6695346).
 - 30 Shen Z, Huang D, Jia N, et al. Protective effects of Eleutheroside E against high-altitude pulmonary edema by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115607. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.115607](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115607).
 - 31 Jia N, Shen Z, Zhao S, et al. Eleutheroside E from pre-treatment of *acanthopanax senticosus* (Rupr.et Maxim.) harms ameliorates high-Altitude-induced heart injury by regulating NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via NLRP3/caspase-1 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 121: 110423. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.110423](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110423).
 - 32 Ordureau A, Kraus F, Zhang J, et al. Temporal proteomics during neurogenesis reveals large-scale proteome and organelle remodeling via selective autophagy[J]. Mol Cell, 2021, 81(24): 5082–5098.e11. DOI: [10.1016/j.molcel.2021.10.001](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.10.001).
 - 33 Dai S, Feng Y, Lu C, et al. Impairment of autophagic flux after hypobaric hypoxia potentiates oxidative stress and cognitive function disturbances in mice[J]. Neurosci Bull, 2024, 40(1): 35–49. DOI: [10.1007/s12264-023-01099-6](https://doi.org/10.1007/s12264-023-01099-6).
 - 34 Cheng Z, Shu Y, Li X, et al. Evaluation of potential cardiotoxicity of ammonia: l-selenomethionine inhibits ammonia-induced cardiac autophagy by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 233: 113304. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2022.113304](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113304).
 - 35 Wang L, Jiang W, Wang J, et al. Puerarin inhibits FUNDC1-mediated mitochondrial autophagy and CSE-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(3): 1253–1264. DOI: [10.18632/aging.203317](https://doi.org/10.18632/aging.203317).
 - 36 Lee HS, Kim EN, Jeong GS. Aromadendrin protects neuronal cells from methamphetamine-induced neurotoxicity by regulating endoplasmic reticulum stress and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5): 2274. DOI: [10.3390/ijms22052274](https://doi.org/10.3390/ijms22052274).
 - 37 Sun L, Yue H, Fang H, et al. The role and mechanism of PDZ binding kinase in hypobaric and hypoxic acute lung injury[J]. J Thorac Dis, 2024, 16(3): 2082–2101. DOI: [10.21037/jtd-24-188](https://doi.org/10.21037/jtd-24-188).
 - 38 Wang C, Li MX, Li YD, et al. Bloodletting acupuncture at jing-well points alleviates myocardial injury in acute altitude hypoxic rats by activating HIF-1 α /BNIP3 signaling-mediated mitochondrial autophagy and decreasing oxidative stress[J]. Chin

- J Integr Med, 2023, 29(2): 170–178. DOI: [10.1007/s11655-022-3626-4](https://doi.org/10.1007/s11655-022-3626-4).
- 39 Hou Y, Fan F, Xie N, et al. Rhodiola crenulata alleviates hypobaric hypoxia-induced brain injury by maintaining BBB integrity and balancing energy metabolism dysfunction[J]. Phytomedicine, 2024, 128: 155529. DOI: [10.1016/j.phymed.2024.155529](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155529).
- 40 Rathor R, Suryakumar G, Singh SN. Diet and redox state in maintaining skeletal muscle health and performance at high altitude[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 174: 305–320. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.024](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.024).
- 41 Lee JE, Westrate LM, Wu H, et al. Multiple dynamin family members collaborate to drive mitochondrial division[J]. Nature, 2016, 540(7631): 139–143. DOI: [10.1038/nature20555](https://doi.org/10.1038/nature20555).
- 42 Yang A, Guo L, Zhang Y, et al. MFN2-mediated mitochondrial fusion facilitates acute hypobaric hypoxia-induced cardiac dysfunction by increasing glucose catabolism and ROS production[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2023, 1867(9): 130413. DOI: [10.1016/j.bbagen.2023.130413](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2023.130413).
- 43 吴佳怡. 细胞凋亡研究进展[J]. 当代化工研究, 2018, (12): 190–192. [Wu JY. Research progress on cell apoptosis[J]. Modern Chemical Research, 2018, (12): 190–192.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-8114.2018.12.108](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-8114.2018.12.108).
- 44 Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia[J]. J Biol Chem, 2023, 299(8): 105125. DOI: [10.1016/j.jbc.2023.105125](https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105125).
- 45 Huan Y, Quan H, Jia B, et al. High-altitude cerebral hypoxia promotes mitochondrial dysfunction and apoptosis of mouse neurons[J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1216947. DOI: [10.3389/fnmol.2023.1216947](https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1216947).
- 46 Ma J, Wang C, Sun Y, et al. Comparative study of oral and intranasal puerarin for prevention of brain injury induced by acute high-altitude hypoxia[J]. Int J Pharm, 2020, 591: 120002. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.120002](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120002).
- 47 Choudhary R, Kumar M, Katyal A. 12/15-lipoxygenase debilitates mitochondrial health in intermittent hypobaric hypoxia induced neuronal damage: an *in vivo* study[J]. Redox Biol, 2022, 49: 102228. DOI: [10.1016/j.redox.2021.102228](https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102228).
- 48 景临林, 武柠子, 杨颖, 等. 黄芩素-7-甲醚对高原缺氧小鼠脑组织保护作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(6): 1054–1060. [Jing LL, Wu NZ, Yang Y, et al. Protective effects of negletein against hypobaric hypoxia-induced brain damage in mice[J]. Natural Product Research and Development, 2018, 30(6): 1054–1060.] DOI: [10.16333/j.1001-6880.2018.6.022](https://doi.org/10.16333/j.1001-6880.2018.6.022).
- 49 Prasad J, Baitharu I, Sharma AK, et al. Quercetin reverses hypobaric hypoxia-induced hippocampal neurodegeneration and improves memory function in the rat[J]. High Alt Med Biol, 2013, 14(4): 383–394. DOI: [10.1089/ham.2013.1014](https://doi.org/10.1089/ham.2013.1014).
- 50 Zhang J, Zhao T, Zhang P, et al. Moslosooflavone protects against brain injury induced by hypobaric hypoxic via suppressing oxidative stress, neuroinflammation, energy metabolism disorder, and apoptosis[J]. J Pharm Pharmacol, 2024, 76(1): 44–56. DOI: [10.1093/jpp/rgad109](https://doi.org/10.1093/jpp/rgad109).
- 51 刘睿, 邵瑾, 赵彤, 等. 莽苣黄酮通过抑制氧化应激和炎症改善高原缺氧诱导的小鼠脑组织损伤[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(8): 1413–1418, 1378. [Liu R, Shao J, Zhao T, et al. Mosloflavone ameliorates high altitude-induced brain injury via inhibiting oxidative stress and inflammation[J]. Natural Product Research and Development, 2020, 32(8): 1413–1418, 1378.] DOI: [10.16333/j.1001-6880.2020.8.018](https://doi.org/10.16333/j.1001-6880.2020.8.018).
- 52 邵瑾, 杨颖, 何蕾, 等. 6-羟基染料木素和 6,8-二羟基染料木素的简便合成[J]. 合成化学, 2020, 28(11): 998–1002. [Shao J, Yang Y, He L, et al. Convergent synthesis of 6-hydroxygenistein and 6,8-dihydroxygenistein[J]. Chinese Journal of Synthetic Chemistry, 2020, 28(11): 998–1002.] DOI: [10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.19159](https://doi.org/10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.19159).
- 53 石志群. 6-羟基染料木素对高原缺氧诱导脑损伤的保护作用与机制研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023. DOI: [10.27026/d.cnki.ggszc.2023.000310](https://doi.org/10.27026/d.cnki.ggszc.2023.000310).
- 54 Jing L, Shao J, Zhao T, et al. Protective effect of 5,6,7,8-tetrahydroxyflavone against acute hypobaric hypoxia induced-oxidative stress in mice[J]. Pak J Pharm Sci, 2021, 34(2): 513–519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34275824/>.
- 55 Jing L, Wu N, Zhang J, et al. Protective effect of 5,6,7,8-tetrahydroxyflavone on high altitude cerebral edema in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 928: 175121. DOI: [10.1016/j.ejphar.2022.175121](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175121).
- 56 苗路伟, 赵彤, 高迎春, 等. 7-羟乙基白杨素对低压性缺氧大鼠运动性疲劳具有保护作用[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(5): 575–581. [Miao LW, Zhao T, Gao YC, et al. Protective effects of 7-hydroxyethyl chrysin on rats with exercise-induced fatigue in hypobaric hypoxia environment[J]. Journal of Zhejiang University(Medical Sciences), 2021, 50(5): 575–581.] DOI: [10.3724/zdxbyxb-2021-0319](https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0319).
- 57 石志群, 高迎春, 张冬梅, 等. 7-羟乙基白杨素对高原脑水肿的作用机制初探[J]. 药学实践与服务, 2022, 40(5): 399–402, 415. [Shi ZQ, Gao YC, Zhang DM, et al. A preliminary study on the mechanism of 7-HEC on high altitude cerebral edema[J]. Journal of Pharmaceutical Practice and Service, 2022, 40(5): 399–402, 415.] DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202205090](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202205090).
- 58 王小娟, 杨宝乐, 马川, 等. 7-羟乙基白杨素聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的制备及体外释放评价[J]. 浙江大学学报(医学版), 2024, 53(1): 116–125. [Wang XJ, Yang BL, Ma C, et al. Preparation of copolymer 7-hydroxyethyl chrysin loaded PLGA nanoparticles and the *in vitro* release[J]. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences), 2024, 53(1): 116–125.] DOI: [10.3724/zdxbyxb-2023-0233](https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2023-0233).
- 59 Tripathi A, Kumar B, Sagi S S K. Prophylactic efficacy of Quercetin in ameliorating the hypoxia induced vascular leakage in lungs of rats[J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0219075. DOI: [10.1371/journal.pone.0219075](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219075).
- 60 Tripathi A, Kumar M, Kaur P, et al. Efficacy of quercetin as a potent sensitizer of β 2-AR in combating the impairment of fluid clearance in lungs of rats under hypoxia[J]. Respir Physiol

- Neurobiol, 2020, 273: 103334. DOI: [10.1016/j.resp.2019.103334](https://doi.org/10.1016/j.resp.2019.103334).
- 61 曹丽睿, 查玉杰, 何庆. 山柰酚对大鼠高原肺水肿的预防作用及机制研究 [J]. 天津医科大学学报, 2022, 28(1): 58–64. [Cao LR, Zha YJ, He Q, et al. Preventive effect and mechanism of kaempferol on high altitude pulmonary edema in rats[J]. Journal of Tianjin Medical University, 2022, 28(1): 58–64.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-TJYK202201013.htm>.
 - 62 Li N, Cheng Y, Jin T, et al. Kaempferol and ginsenoside Rg₁ ameliorate acute hypobaric hypoxia induced lung injury based on network pharmacology analysis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 480: 116742. DOI: [10.1016/j.taap.2023.116742](https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116742).
 - 63 Pei C, Jia N, Wang Y, et al. Notoginsenoside R₁ protects against hypobaric hypoxia-induced high-altitude pulmonary edema by inhibiting apoptosis via ERK1/2–P90rsk–BAD signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 959: 176065. DOI: [10.1016/j.ejphar.2023.176065](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.176065).
 - 64 邵瑾, 杨颖, 何蕾, 等. 黄芩素-7-甲醚对高原缺氧诱导小鼠心肌组织损伤的保护作用研究 [J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(6): 1–5. [Shao J, Yang Y, He L, et al. Protective effect of negletein on hypobaric hypoxia-induced myocardial tissue damage in mice[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2019, 31(6): 1–5.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-140X.2019.06.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-140X.2019.06.001).
 - 65 刘睿, 邵瑾, 赵彤, 等. 茛苈黄芩对低压低氧小鼠心肌组织损伤的改善作用与机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1): 55–61. [Rui L, Jin S, Tong Z, et al. Ameliorative effect and mechanism of mosloflavone on hypobaric hypoxia-induced heart damage in mice[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2021, 30(1): 55–61.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2021.01.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2021.01.010).
 - 66 谭宏强. 8-羟基染料木素对高原缺氧小鼠心肌组织损伤的保护作用研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023. DOI: [10.27026/d.cnki.ggszc.2023.000018](https://doi.org/10.27026/d.cnki.ggszc.2023.000018).
 - 67 Zhou YJ, Zhu JH, Lin FL. Acute kidney injury at high altitude[J]. High Alt Med Biol, 2013, 14(2): 183–185. DOI: [10.1089/ham.2012.1123](https://doi.org/10.1089/ham.2012.1123).
 - 68 Rath V, Tiwari I, Kulshreshtha R, et al. Hypobaric hypoxia induced renal injury in rats: prophylactic amelioration by quercetin supplementation[J]. PLoS One, 2023, 18(2): e0279304. DOI: [10.1371/journal.pone.0279304](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279304).
 - 69 Rath V, Sagi SSK, Yadav AK, et al. Quercetin prophylaxis protects the kidneys by modulating the renin-angiotensin-aldosterone axis under acute hypobaric hypoxic stress[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 7617. DOI: [10.1038/s41598-024-58134-3](https://doi.org/10.1038/s41598-024-58134-3).
 - 70 Da Q, Xu M, Tian Y, et al. Preparation and characterization of mitochondrial-targeted nitronyl nitroxide loaded PLGA nanoparticles for brain injury induced by hypobaric hypoxia in mice[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 3999–4020. DOI: [10.2147/IJN.S507315](https://doi.org/10.2147/IJN.S507315).

收稿日期: 2025 年 02 月 14 日 修回日期: 2025 年 05 月 15 日
 本文编辑: 李 阳 马琳璐