

网络出版时间:2023-08-31 15:45:47 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230831.1356.009

## 绞股蓝皂苷对低氧诱导大鼠垂体-肾上腺轴的影响

朱 强,张瑞霞

**摘要** 目的 观察低氧对大鼠垂体-肾上腺轴的影响及绞股蓝皂苷(GPs)预后的疗效。**方法** 50只雄性SD大鼠随机分为常氧对照组、低氧对照组、低氧+GPs低、中、高剂量干预组,每组各10只。常氧组大鼠饲养于常氧动物房28d,低氧组及药物干预组大鼠饲养于低压氧舱中28d,其中低氧+GPs低、中、高剂量组大鼠每日分别灌胃GPs 40、80、160 mg/kg。28d后将大鼠分批处死,测量大鼠体质量、垂体质量,计算垂体指数;HE染色法观察大鼠垂体形态结构;免疫组化、Western blot法观察大鼠垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)白表达水平;ELISA法观察大鼠血清ACTH、皮质酮(CORT)浓度。**结果** 低氧对大鼠垂体形态及质量无明显影响;低氧可诱导大鼠垂体ACTH蛋白表达和大鼠血清ACTH、CORT浓度增加,而GPs可降低低氧诱导的大鼠垂体ACTH蛋白表达和大鼠血清ACTH、CORT浓度。**结论** GPs对低氧诱导大鼠垂体-肾上腺轴的影响具有明显的改善作用且与GPs剂量效果存在量效关系。

**关键词** 绞股蓝皂苷;低氧;促肾上腺皮质激素;皮质酮

**中图分类号** R 584

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)09-1493-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.09.010

下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)轴是机体的主要应激系统,通过调整特定激素的分泌和活性,促进机体对不断变化的环境适应和生存需求<sup>[1]</sup>。低氧作为一种应激源,可诱导HPA轴发生急、慢性改变,急性低氧激活HPA轴对机体应激期间的生存至关重要,但频繁或持续的激活可能会改变该系统的结构及功能状态<sup>[2]</sup>。绞股蓝(*Gynostemma pentaphyllum*,GP)含多种活性成分,其中绞股蓝皂苷(*Gynostemma pentaphyllum* saponins,GPs)含量最高,作为一类古老的中草药,具有多种药理活性,如抗糖皮质激素过剩、抑制腺体萎缩、免疫调节、抗应激等<sup>[3]</sup>。目前关于低氧对HPA轴的影响及GPs对内分泌的调节作用

尚且未知。通过建立大鼠低氧模型,旨在观察低氧对大鼠垂体-肾上腺轴的影响及GPs干预后的疗效,并探讨其可能的机制,为GPs进一步的开发和利用提供实验依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 实验材料

**1.1.1 实验动物与分组** 雄性SD大鼠50只,体质量150~170 g,购于北京维通利华生物科技股份有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2021-0006。大鼠随机分为常氧对照组(N组)、低氧对照组(H组)、低氧+绞股蓝皂苷低剂量组(H+GL组)、低氧+绞股蓝皂苷中剂量组(H+GM组)、低氧+绞股蓝皂苷高剂量组(H+GH组),10只/组。本实验符合《中国实验动物饲养、管理和使用指南》标准,并得到青海大学附属医院伦理委员会批准,伦理批准号为:P-SL-2019046。

**1.1.2 药物与试剂** GPs(北京索莱宝公司,S4900);苏木素染液(北京百灵威科技有限公司,LM10N13);中性树胶(北京兰杰柯科技有限公司,BL704A);DBA试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司,ZLI-9018);一抗(Elabscience,E-AB-53251);二抗(北京中杉金桥生物技术有限公司,SP9001);促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone,ACTH)酶联免疫吸附试验试剂盒(Elabscience,E-EL-R0048c);皮质酮(corticosterone,CORT)酶联免疫吸附试验试剂盒(Elabscience,E-OSEL-R0002)。

**1.1.3 主要实验仪器** 低压氧舱(中航风雷,DXY-300);修复仪(Thermo Shandon Limited,A80400011);组化笔(北京兰杰柯科技有限公司,BC004);显微镜(麦克奥迪实业集团有限公司,BA410);刀片(日本羽毛安全剃刀株式会社,R35);纯水系统(四川优普超纯科技有限公司,UPR-II-15TNZ);高精度电子天平(台湾巨林樱花企业监制,BN-200);离心机(北京大龙兴创实验仪器公司,D3024);超薄切片机(LEICA,UC7rt);组织脱水机(LEICA,EM TP);酶标仪(德国TECAN公司,M200);电泳仪、转膜仪(美国

2023-08-02 接收

基金项目:青海省基础科学研究计划项目(编号:2019-ZJ-7079)

作者单位:青海大学附属医院内分泌科,西宁 810001

作者简介:朱 强,男,硕士研究生;

张瑞霞,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:qhzhx@126.com

Bio-rad 公司,1645050)。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 模型制备** 常氧组大鼠饲养于常氧动物房 28 d,自由进食水。低氧组及药物干预组饲养于低压氧舱[海拔:5 000 m,氧浓度:10%,温度:(22 ± 1) °C,湿度:45% ~ 55%]28 d,自由进食水。每隔 24 h 开舱,添食、加水、灌胃、更换垫料,每次约 30 min,其中 H + GL 组、H + GM 组、H + GH 组每日分别灌胃 GPs 40、80、160 mg/(kg · d),其余时间低压氧舱于封闭状态。

**1.2.2 取材** 大鼠按实验周期分批处死,处死前测量大鼠体质量并记录,随后用 3% 戊巴比妥钠溶液麻醉(0.01 ml/kg,腹腔注射),麻醉成功后,将大鼠平卧并固定于实验台,切开腹部,暴露腹主动脉,采腹主动脉血,取完血后将采血管置于 4 °C 冰箱待用时离心(10 min,3 000 r/min)。脱颈处死大鼠,断头、撬开颅骨、去除大脑、脑膜、取出垂体。7 个垂体组织取出后迅速液氮冷冻后转入 -80 °C 冰箱待用,2 个垂体组织放入多聚甲醛溶液及 1 个垂体组织放入戊二醛溶液中转入 4 °C 冰箱待用。

**1.2.3 HE 染色** 组织切片二甲苯脱蜡;乙醇水化;苏木精、伊红染料滴注染色;酒精、二甲苯脱水;切片晾干,中性树胶封片;镜下观察、拍照。

**1.2.4 免疫组织化学** 组织切片二甲苯脱蜡;乙醇水化;柠檬酸盐缓冲液(pH 6.0)抗原修复;3% 双氧水阻断内源性过氧化物酶;滴加山羊血清封闭;滴加一抗、二抗;滴加 DAB 显色液,显微镜观察,蒸馏水终止显色;苏木素复染细胞核;乙醇、二甲苯脱水;中性树胶封片;镜下观察、拍照;Image J 软件分析图片,得出结果。

**1.2.5 Western blot** 组织称重,加入 RIPA 裂解液,研磨组织,放置冰上待组织完全裂解;将裂解完的组织离心(10 min,4 °C,12 000 r/min),提取上清,RIPA 裂解液稀释(组织:RIPA 裂解液 = 1:10);BCA 蛋白定量法测出蛋白质初浓度,统一质量、体积,补 RIPA 裂解液;加入 5 × Loading Buffer,煮蛋白(100 °C,30 min);制胶;待测样品以 20 ~ 30 μg/孔电泳(浓缩胶:80 V,20 min,分离胶:110 V 至蛋白跑到胶底部);转至 0.2 μm 的 PVDF 膜(200 mA,90 min);5% 脱脂奶粉封闭(室温,30 min);一抗孵育(4 °C,8 h);二抗孵育(室温,1 h);滴加 ECL 发光液放入显影仪中显影;Image J 软件分析图片,得出结果。

**1.2.6 ELISA** 使用购买的 ACTH、CORT 酶联免

疫吸附试验试剂盒;酶标板加入大鼠血清;加入 HRP 酶结合抗体工作液,孵育(37 °C、60 min);清洗酶标板;加入底物溶液,孵育(37 °C、15 min);加入终止液;用酶标仪测量光密度(optical density,OD)值,代入标准曲线得出浓度值。

**1.3 统计学处理** 实验数据使用 SPSS 25.0 软件统计分析。两组间比较用 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析(ANOVA)。所有实验结果数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠体质量、垂体质量、垂体指数** 与 N 组比较,H 组大鼠体质量明显降低( $P < 0.001$ );N 组与 H 组大鼠垂体质量无明显差异;与 N 组比较,H 组大鼠垂体指数升高( $P < 0.001$ ),见表 1。

表 1 N 组与 H 组大鼠体质量、垂体质量、垂体指数比较( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 大鼠体质量(g)          | 大鼠垂体质量(g)                       | 大鼠垂体指数(%)                           |
|------------|-------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| N          | 385.00 ± 8.22     | 90.16 ± 1.60 × 10 <sup>-4</sup> | 23.42 ± 0.25 × 10 <sup>-4</sup>     |
| H          | 359.83 ± 8.13 *** | 89.66 ± 3.50 × 10 <sup>-4</sup> | 24.92 ± 0.93 × 10 <sup>-4</sup> *** |
| <i>t</i> 值 | 84.419            | 119.354                         | 82.159                              |
| <i>P</i> 值 | <0.001            | <0.001                          | <0.001                              |

垂体指数 = 垂体质量/大鼠体质量 × 100%;与 N 组比较:\*\*\* $P < 0.001$

与 H 组比较,H + GM 组大鼠体质量明显降低( $P < 0.001$ );H 组与药物干预组大鼠垂体质量、垂体指数无明显差异,见表 2。

表 2 H 组与药物干预组大鼠体质量、垂体质量、垂体指数比较( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 大鼠体质量(g)          | 大鼠垂体质量(g)                       | 大鼠垂体指数(%)                       |
|------------|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| H          | 359.83 ± 8.13     | 89.66 ± 3.50 × 10 <sup>-4</sup> | 24.92 ± 0.93 × 10 <sup>-4</sup> |
| H + GL     | 367.00 ± 10.69    | 92.00 ± 3.03 × 10 <sup>-4</sup> | 25.07 ± 0.72 × 10 <sup>-4</sup> |
| H + GM     | 348.83 ± 9.98 ### | 89.83 ± 3.31 × 10 <sup>-4</sup> | 25.75 ± 0.79 × 10 <sup>-4</sup> |
| H + GH     | 351.66 ± 8.47     | 88.83 ± 1.94 × 10 <sup>-4</sup> | 25.26 ± 0.67 × 10 <sup>-4</sup> |
| <i>F</i> 值 | 14.967            | 1.060                           | 9.049                           |
| <i>P</i> 值 | <0.001            | 0.397                           | <0.001                          |

与 H 组比较:### $P < 0.001$

**2.2 HE 染色法观察各组大鼠垂体形态结构** 各组大鼠垂体组织 HE 染色切片在光镜下观察无明显差异,见图 1。

**2.3 免疫组化法检测各组大鼠垂体 ACTH 阳性细胞占比** 与 N 组比较,H 组大鼠垂体 ACTH 阳性细胞占比明显升高( $P < 0.05$ );与 H 组比较,H + GM 组大鼠垂体 ACTH 阳性细胞占比明显降低( $P <$

0.05), 见图 2、3。

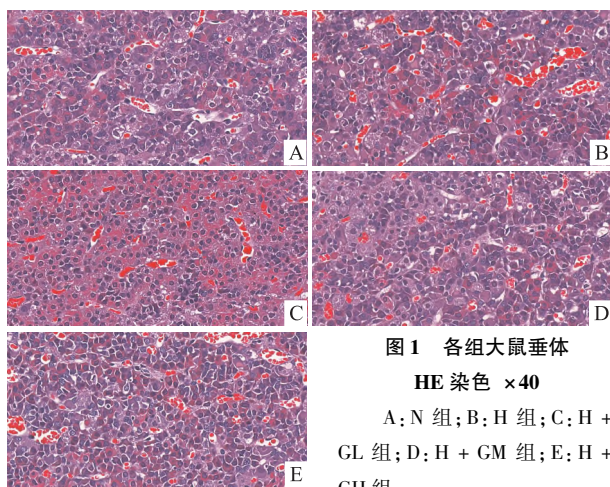


图 1 各组大鼠垂体  
HE 染色 ×40

A: N 组; B: H 组; C: H + GL 组; D: H + GM 组; E: H + GH 组

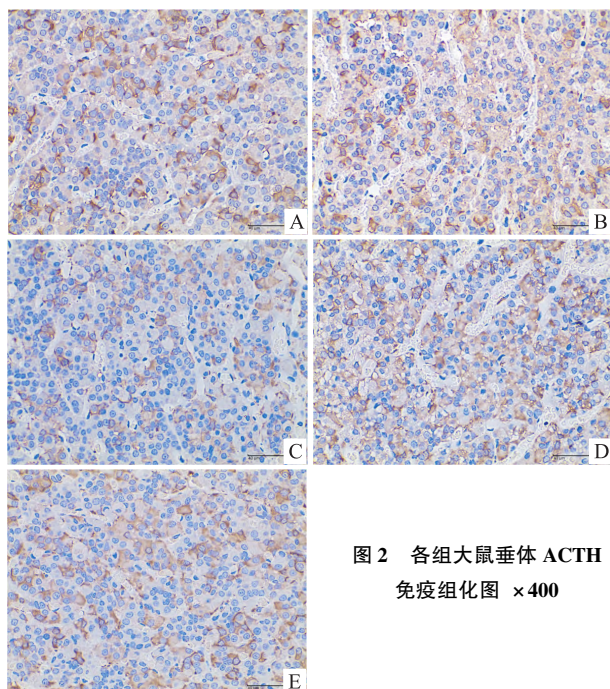


图 2 各组大鼠垂体 ACTH  
免疫组化图 ×400

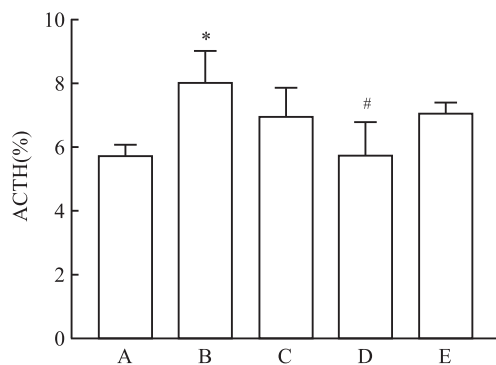


图 3 各组大鼠垂体 ACTH 阳性细胞占比统计直方图

A: N 组; B: H 组; C: H + GL 组; D: H + GM 组; E: H + GH 组; 与 N 组比较: \*  $P < 0.05$ ; 与 H 组比较: #  $P < 0.05$

**2.4 Western blot 法检测各组大鼠垂体 ACTH 蛋白表达水平** 与 N 组比较, H 组大鼠垂体 ACTH 蛋白表达明显升高 ( $P < 0.01$ ); 与 H 组比较, H + GM 组大鼠垂体 ACTH 蛋白表达明显降低 ( $P < 0.01$ ), 见图 4、5。

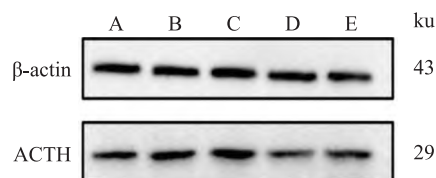


图 4 各组大鼠垂体 ACTH 蛋白表达水平

A: N 组; B: H 组; C: H + GL 组; D: H + GM 组; E: H + GH 组

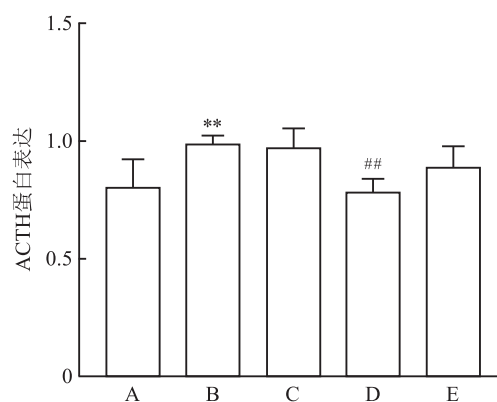


图 5 各组大鼠垂体 ACTH 蛋白表达统计直方图

A: N 组; B: H 组; C: H + GL 组; D: H + GM 组; E: H + GH 组; 与 N 组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与 H 组比较: ##  $P < 0.01$

**2.5 ELISA 法检测各组大鼠血清 ACTH、CORT 浓度** 与 N 组比较, H 组大鼠血清 ACTH 浓度升高 ( $P < 0.001$ ); 与 N 组比较, H 组大鼠血清 CORT 浓度明显升高 ( $P < 0.001$ ), 见表 3。

表 3 N 组与 H 组大鼠血清 ACTH、CORT 浓度 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

| 组别         | ACTH (pg/ml)         | CORT (ng/ml)       |
|------------|----------------------|--------------------|
| N          | 3 952.60 ± 47.17     | 235.03 ± 8.62      |
| H          | 4 266.31 ± 60.75 *** | 384.58 ± 12.29 *** |
| <i>t</i> 值 | 66.389               | 9.203              |
| <i>P</i> 值 | <0.001               | <0.001             |

与 N 组比较: \*\*\*  $P < 0.001$

与 H 组比较, H + GM 组、H + GH 组大鼠血清 ACTH 浓度降低 ( $P < 0.001$ ); 与 H 组比较, H + GL 组大鼠血清 CORT 浓度升高 ( $P < 0.001$ ), H + GM 组大鼠血清 CORT 浓度明显降低 ( $P < 0.001$ ), 见表 4。

表4 H组与药物干预组大鼠血清 ACTH、CORT 浓度( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

| 组别     | ACTH (pg/ml)                         | CORT (ng/ml)                      |
|--------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| H      | 4 266.31 $\pm$ 60.75                 | 384.58 $\pm$ 12.29                |
| H + GL | 4 299.12 $\pm$ 116.99                | 406.15 $\pm$ 14.88 <sup>###</sup> |
| H + GM | 3 965.24 $\pm$ 36.98 <sup>###</sup>  | 237.15 $\pm$ 6.81 <sup>###</sup>  |
| H + GH | 4 029.74 $\pm$ 106.84 <sup>###</sup> | 384.98 $\pm$ 8.23                 |
| F 值    | 17.307                               | 196.658                           |
| P 值    | <0.001                               | <0.001                            |

与 H 组比较: <sup>###</sup> $P < 0.001$ 

### 3 讨论

机体的生存需要适应不断变化的内部和外部环境,使机体各项生理参数在生命所需的相对恒定范围内,内分泌系统是维持机体内环境稳态的重要系统,其中最重要的是 HPA 轴;HPA 轴通过诱导和协调一系列反应,特别糖皮质激素作为其效应激素,实现机体的稳态<sup>[4]</sup>。虽然应激暴露会激活 HPA 轴以增加糖皮质激素,但研究发现,重复暴露于相同或同种压力源会降低 HPA 轴的反应,称为 HPA 轴习惯化,可能部分原因是 CORT 对 HPA 轴负反馈抑制作用<sup>[5]</sup>。因此,慢性应激后 HPA 轴可能发生塑性、甚至永久性变化,内分泌反应减退,当 HPA 轴不再发挥最佳作用时,对环境挑战的适应能力就会受到影响<sup>[6]</sup>。

低氧是一种应激源,可诱导机体基因表达变化来适应不同的氧气水平,对人类和动物的生存构成了威胁<sup>[7]</sup>。内分泌系统的缺氧尤其重要,局部缺氧不仅会影响特定的内分泌腺体,还会影响由该腺体分泌激素所调节的下游细胞/器官,以适应不同的氧浓度水平<sup>[8]</sup>。其中,HPA 轴在低氧应激反应中发挥关键作用,早在 20 世纪 70 年代,就提出低氧是垂体的调节因子,可通过激活特定受体来调节激素 mRNA 的转录。低氧应激开始时 HPA 轴活性增加,增加下丘脑促肾上腺皮质激素(corticotropin releasing factor, CRF) mRNA 和垂体促肾上腺皮质激素释放受体 1(corticotropin release receptor 1, CRFR1) mRNA 的转录,下丘脑释放 CRF 与垂体 CRFR1 结合并激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路促进垂体释放 ACTH,ACTH 与肾上腺皮质黑皮质素 2 受体(melanocortin 2 receptor, MC2-R)结合并促进皮质醇激素的合成与分泌,皮质醇激素通过循环到达靶细胞,为机体提供能量、参与免疫运作,应对外部环境<sup>[9]</sup>。因此, Gosney et al<sup>[10]</sup> 研究发现,高海拔居民的肾上腺明显大于年龄匹配的海平面居民,垂体大小则无显著差异,说明高海拔

居民需更较高水平的皮质醇激素应对慢性低氧应激。然而刘晓东等<sup>[11]</sup>研究则认为,长期居住在高海拔低氧地区的居民为适应低氧环境,HPA 轴会作出系列生理改变,如减少肾上腺皮质醇的分泌,降低机体对脂肪、蛋白质的消耗,起到保护性适应,但肾上腺皮质功能过低会降低机体抗缺氧能力,导致某些高原病。因此,虽然 HPA 轴的激活对于压力期间的生存至关重要,但长期或过度激活会导致激素水平的持续升高,对机体是有害的,及时终止应激反应,对于防止 ACTH 和皮质醇激素不适当水平的负面影响至关重要。

1985 年日本发明 GP 专利作为防治糖皮质激素副作用,同时还发现 GPs 对人体抗应激反应作用有关。Zhao et al<sup>[12]</sup>研究发现,通过 GPs 的治疗可明显降低慢性电足震应激增加的大鼠血清 CORT 浓度,有效改善慢性电足震应激所引起的不良反应。

本研究结果显示,低氧环境对大鼠垂体质量和形态无明显影响,与文献<sup>[10]</sup>报道一致,但会导致大鼠垂体指数升高,这可能是由于低氧环境引起了大鼠体质量的降低,而非大鼠垂体本身发生充血、水肿、肥大或增生等病理变化。而 GPs 对大鼠垂体质量和形态无明显影响,但在 GPs 干预下大鼠垂体指数升高,也可能是 GPs 降低了大鼠体质量。低氧增加大鼠垂体 ACTH 蛋白表达和大鼠血清 ACTH、CORT 浓度,与文献报道一致<sup>[13]</sup>,而 GPs 可降低低氧诱导增加的这些指标。有研究<sup>[14]</sup>表明,CRF 可通过调节核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)活性来调节垂体阿片-促黑素细胞皮质素原(pro-opiomelanocortin, POMC)基因的激活,在应激反应中发挥重要作用,而 Li et al<sup>[15]</sup>研究发现,绞股蓝可调节 NF- $\kappa$ B 信号通路,因此, GPs 降低低氧诱导的大鼠垂体 ACTH 蛋白表达和大鼠血清 ACTH、CORT 浓度,可能与 GPs 调节 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。而 GPs 低剂量无明显效果,可能是 GPs 剂量太低不足以产生明显的治疗效果; GPs 高剂量效果不如 GPs 中剂量,可能是 GPs 高剂量产生过量反应和毒性反应; GPs 中剂量效果最佳,可能是最适合的治疗剂量。

### 参考文献

- [1] Kinlein S A, Karatsoreos I N. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock[J]. Front Neuroendocrinol, 2020, 56: 100819.
- [2] Lee H C, Tsai S J. Endocrine targets of hypoxia-inducible factors [J]. Endocrinol, 2017, 234(1): 53-65.
- [3] Li K, Ma C, Li H, et al. Medicinal value and potential therapeutic

- tic mechanisms of *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino and its derivatives: An overview[J]. *Current topics in medicinal chemistry*, 2019, 19(31): 2855–67.
- [4] Rybnikova E, Nalivaeva N. Glucocorticoid-dependent mechanisms of brain tolerance to hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7982.
- [5] Godoy L D, Rossignoli M T, Delfino-Pereira P, et al. A comprehensive overview on stress neurobiology: basic concepts and clinical implications[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 127.
- [6] Ostrander M M, Ulrich-Lai Y M, Choi D C, et al. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(4): 2008–17.
- [7] Wang T Y, Xia F Y, Gong J W, et al. CRHR1 mediates the transcriptional expression of pituitary hormones and their receptors under hypoxia[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 893238.
- [8] Lee H C, Tsai S J. Endocrine targets of hypoxia-inducible factors[J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(1): R53–65.
- [9] Gjerstad J K, Lightman S L, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility[J]. *Stress*, 2018, 21(5): 403–16.
- [10] Gosney J, Heath D, Williams D, et al. Morphological changes in the pituitary-adrenocortical axis in natives of La Paz[J]. *Int J Biometeorol*, 1991, 35(1): 1–5.
- [11] 刘晓东, 祁玉曙, 周波. 急进高原人群肾上腺皮质机能状态与急性高原病的相关性探讨[J]. *西南国防医药*, 2010, 20(2): 141–3.
- [12] Zhao T T, Shin K S, Choi H S, et al. Ameliorating effects of gypenosides on chronic stress-induced anxiety disorders in mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 9(15): 323.
- [13] Gjerstad J K, Lightman S L, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility[J]. *Stress*, 2018, 21(5): 403–16.
- [14] Karalis K P, Venihaki M, Zhao J, et al. NF-kappaB participates in the corticotropin-releasing, hormone-induced regulation of the pituitary proopiomelanocortin gene[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 10837–40.
- [15] Li M, Tan H, Gao T, et al. Gypenosapogenin I ameliorates isoproterenol (ISO)-induced myocardial damage through regulating the TLR4/NF-kB/NLRP3 pathway[J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5298.

## Effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins on pituitary-adrenal axis induced by hypoxia in rats

Zhu Qiang, Zhang Ruixia

(Dept of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001)

**Abstract Objective** To observe the effect of hypoxia on pituitary adrenal axis in rats and the therapeutic effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins (GPs) intervention. **Methods** 50 male SD rats were randomly divided into normoxia control group, hypoxia control group, and hypoxia + GPs low, medium, and high dose intervention groups, with 10 rats in each group. Rats in the normoxia group were kept in a normoxia animal room for 28 days, while rats in the hypoxia group and drug intervention group were kept in a low-pressure oxygen chamber for 28 days. Among them, hypoxia + GPs low, medium and high dose groups of rats were gavaged daily with GPs of 40 mg/kg, 80 mg/kg, and 160 mg/kg, respectively. After 28 days, rats were killed in batches, their body weight and pituitary weight were measured, and pituitary index was calculated; HE staining method was used to observe the morphology and structure of rat pituitary gland; immunohistochemical and Western blot methods were used to observe the expression level of pituitary adrenocorticotropin (ACTH) protein in rats; ELISA method was used to observe serum ACTH and corticosterone (CORT) concentrations in rats. **Results** Hypoxia had no significant effect on pituitary gland morphology and quality in rats. Hypoxia might induce the expression of rat pituitary ACTH protein and an increase in serum ACTH and CORT concentrations, while GPs might reduce the expression of rat pituitary ACTH protein and serum ACTH and CORT concentrations induced by hypoxia. **Conclusion** GPs have a significant effect on the pituitary adrenal axis induced by hypoxia in rats, and there is a dose-effect relationship between GPs and effect. **Key words** *Gynostemma pentaphyllum* saponins; hypoxia; adrenocorticotropin; corticosterone