

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于氧化应激及水通道蛋白探讨高原低氧
暴露对大鼠脑损伤的影响Effects of high - altitude hypoxia exposure on brain injury in rats based on
oxidative stress and aquaporins张鑫珏^{1,2,3}, 曹旺杰^{1,2,3}, 苏 韞^{1,2,3},
龚红霞^{1,2,3}, 黄 勇¹, 刘永琦^{1,2,3},
和建政^{1,2,3}, 郭家旺^{1,2,3}, 张能贤^{1,2,3}(1. 甘肃中医药大学 基础医学院, 甘肃 兰州 730101; 2. 甘肃省高校重大疾病分子医学与
中医药防治研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000;
3. 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃
兰州 730000)ZHANG Xin - jue^{1,2,3},
CAO Wang - jie^{1,2,3}, SU Yun^{1,2,3},
GONG Hong - xia^{1,2,3},
HUANG Yong¹, LIU Yong - qi^{1,2,3},
HE Jian - zheng^{1,2,3},
GUO Jia - wang^{1,2,3},
ZHANG Neng - xian^{1,2,3}(1. School of Basic Medicine, Gansu
University of Chinese Medicine, Lanzhou
730101, Gansu Province, China; 2. Key
Laboratory of Molecular Medicine and
Traditional Chinese Medicine Prevention
and Treatment for Major Diseases in
Higher Education Institutions in Gansu
Province, Lanzhou 730000, Gansu
Province, China; 3. Dunhuang Key
Laboratory of Medicine and Translational
Education of the Ministry of Education,
Lanzhou 730000, Gansu Province,
China)基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目
(23JRRA1210); 甘肃省高等学校青
年博士基金资助项目 (2022QB -
102); 甘肃省教育厅高等学校科技
创新基金资助项目 (2023A - 087);
兰州市科技计划基金资助项目
(2022 - 2 - 106); 甘肃中医药大学
引进人才科研启动基金资助项目
(2023YJRC - 06)作者简介: 张鑫珏 (1997 -), 女, 硕士研究生, 主
要从事高原应激损伤及中西医结合
防治的相关研究通信作者: 苏韞, 教授, 硕士生导师
MP: 18919939889

E - mail: suyungszy@126.com

摘要:目的 探讨不同时间点低压低氧暴露下 SD 大鼠的脑损伤情况。方法
用低压低氧动物实验舱模拟海拔 6 000 m 构建大鼠高原脑水肿 (HACE) 模型。
将 36 只 SD 雄性大鼠随机分为对照组和低压低氧暴露 3、7、14 d 组, 每组 9 只。
除对照组外, 其余各组大鼠分别连续低压低氧暴露 3、7、14 d。造模结束后, 经腹
主动脉取血, 收集血清并取其脑组织样本。计算脑组织湿干比 (W/D), 检测血
清和脑组织中相关氧化酶含量, 用实时荧光定量聚合酶链反应法检测脑组织中
低氧诱导因子 - 1 α (HIF - 1 α) 和水通道蛋白 4 (AQP4) mRNA 的表达水平。
结果 对照组和低压低氧暴露 3、7、14 d 组的脑组织 W/D 分别为 4.46 ± 0.12 、
 4.98 ± 0.16 、 5.07 ± 0.18 和 4.95 ± 0.07 , 超氧化物歧化酶含量分别为
(111.86 ± 2.45)、(90.73 ± 1.48)、(79.64 ± 2.56) 和 (55.33 ± 1.45) $U \cdot g^{-1}$, 谷
胱甘肽含量分别为 (126.91 ± 5.18)、(125.26 ± 1.53)、(56.20 ± 2.17) 和
(122.73 ± 1.78) $\mu g \cdot mL^{-1}$, 丙二醛含量分别为 (230.94 ± 2.00)、
(362.65 ± 3.28)、(407.34 ± 3.47) 和 (237.50 ± 1.59) $nmol \cdot g^{-1}$, HIF - 1 α
mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0 、 2.99 ± 0.49 、 4.72 ± 0.49 和 1.91 ± 0.28 ,
AQP4 mRNA 相对表达水平分别为 1.00 ± 0 、 2.62 ± 0.34 、 8.38 ± 0.84 和
 5.27 ± 0.42 。低压低氧暴露 3、7、14 d 组的上述指标与对照组比较, 在统计学上
差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 不同低压低氧暴露时间均可
以上调 HACE 大鼠 AQP4 蛋白的表达并造成血脑屏障的破坏, 且在低压氧舱
6 000 m 干预 7 d 构建的 HACE 模型较为稳定。

关键词: 水通道蛋白; 高原低氧; 高原脑水肿; 氧化应激; 血脑屏障

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.017

中图分类号: R97 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0081-05

Abstract: Objective To explore the brain damage of SD rats under
different time points of hypobaric hypoxia exposure. **Methods** A rat
high - altitude cerebral edema (HACE) model was constructed by
simulating an altitude of 6 000 m in a hypobaric hypoxia animal
experimental chamber. Thirty - six SD male rats were randomly divided
into the control group and the hypobaric hypoxia exposure 3, 7 and 14 d
groups, with 9 rats in each group. Except for the control group, the rats
in each group were continuously exposed to hypobaric hypoxia for 3, 7,
and 14 d. At the end of the modeling period, serum was collected by
blood sampling via the abdominal aorta, and brain tissue samples were
taken. The wet - to - dry ratio (W/D) of brain tissue was calculated,
and the levels of relevant oxidative enzymes in serum and brain tissue

were measured. The expression levels of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and aquaporin 4 (AQP4) mRNAs in brain tissue were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. **Results** The W/D of brain tissues in the control group and the group exposed to hypobaric hypoxia for 3, 7 and 14 d were 4.46 ± 0.12 , 4.98 ± 0.16 , 5.07 ± 0.18 and 4.95 ± 0.07 ; the superoxide dismutase contents were (111.86 ± 2.45), (90.73 ± 1.48), (79.64 ± 2.56) and (55.33 ± 1.45) $\text{U} \cdot \text{g}^{-1}$; the glutathione contents were (126.91 ± 5.18), (125.26 ± 1.53), (56.20 ± 2.17) and (122.73 ± 1.78) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$; the malondialdehyde contents were (230.94 ± 2.00), (362.65 ± 3.28), (407.34 ± 3.47) and (237.50 ± 1.59) $\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$; the relative expression levels of HIF-1 α mRNA were 1.00 ± 0 , 2.99 ± 0.49 , 4.72 ± 0.49 and 1.91 ± 0.28 ; the relative expression levels of AQP4 mRNA were 1.00 ± 0 , 2.62 ± 0.34 , 8.38 ± 0.84 and 5.27 ± 0.42 , respectively. Statistically significant differences were found between the above indexes in the 3, 7 and 14 d of hypobaric hypoxia exposure group compared with the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Different time of hypobaric hypoxia exposure can up-regulate the expression of AQPs proteins in HACE rats and cause the disruption of the blood-brain barrier, and the HACE model constructed in the hypobaric hypoxia chamber with 6 000 m intervention for 7 d was more stable.

Key words: aquaporins; high-altitude hypoxia; high-altitude cerebral edema; oxidative stress; blood-brain barrier

高原病是指暴露于高海拔地区的低压缺氧环境下,而产生的各系统、器官缺氧综合征,包括急性高山病、高原肺水肿、高原脑水肿(high-altitude cerebral edema, HACE)、慢性高山病、高原肺动脉高压等^[1]。脑作为一个高耗氧器官,占人类静息氧气消耗的20%,对于缺氧环境极度敏感^[2-3]。低海拔人群快速进入高原时,脑的代谢极易发生紊乱而形成HACE。虽然,HACE发生率仅有0.5%~2.0%^[4],但其会在短时间内造成严重后果,严重威胁人民健康。水通道蛋白(aquaporins, AQPs)不仅在水液代谢和能量代谢中发挥着核心作用^[5],而且参与HACE的进展。本研究通过对高原低氧暴露不同时间点下HACE大鼠相关损伤指标及AQPs的检测,探讨不同时间点高原低氧暴露下HACE大鼠AQPs的变化规律及可能的损伤机制,以期为HACE的临床前研究提供参考。

材料与方法

1 材料

动物 SPF级雄性SD大鼠,鼠龄5~6周,体重110~120 g,斯贝福北京生物技术有限公司提供。动物使用许可证号:SYXK(甘)2021-0004。本实验经甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准(伦理批号:SY2023-613)。

药品与试剂 戊巴比妥钠,规格:每瓶25 g,批号:020919,北京化学试剂公司生产。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)试剂盒,均由北京索莱宝科技有限公司生产;低氧诱导因子-1 α

(hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)、闭合蛋白(Occludin)、AQP1、AQP4抗体,均由美国Immunoway公司生产;AQP7、AQP9抗体,均由美国Affinity公司生产; β -肌动蛋白(β -actin)抗体,武汉塞维尔科技有限公司生产。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)引物,北京擎科生物科技股份有限公司合成。

仪器 HCP-Ⅲ实验动物低压模拟舱,西安富康空气净化设备工程有限公司产品;IX81倒置相差显微镜、BX53光学显微镜,均为日本Olympus公司产品;IMark酶标分析仪,美国Bio-Rad公司产品;

2 实验方法

2.1 模型构建、动物分组与处置方法^[6]

将36只SD大鼠随机分为对照组和低压低氧暴露3、7、14 d组,每组9只。适应性饲养7 d,常规饮食饮水。低压低氧暴露组大鼠于低压低氧舱内进行造模:以 $5 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ 速度上升至3 000、4 500和6 000 m。每个高度停留10 min,分别连续暴露3、7、14 d;对照组在正常压力和氧气实验室中饲养。低压低氧暴露7 d组中1只大鼠因缺氧耐受性差死亡。

2.2 样本采集

造模结束后,腹腔注射3%戊巴比妥钠进行麻醉,腹主动脉采血,并置于肝素钠试管中,静置30 min,以 $3 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,取血清备用。随后,脱颈处死大鼠,取脑组织,将右侧半脑置于 -80°C 冻存,左侧半脑置于4%多聚甲醛中固定24 h。

2.3 观察大鼠体质量、脑指数和脑组织湿干比(wet-to-dry ratio, W/D)的变化情况^[6]

第1、3、7、14天麻醉前,称取大鼠体质量,计算其

体质量变化;取材时称量脑组织湿重,并置于 80 ℃ 恒温箱中,烘烤 72 h,再称量其干重,并对脑指数(脑重 mg/大鼠体质量 g)及脑组织 W/D 进行计算。

2.4 苏木精 - 伊红 (hematoxylin - eosin, HE) 染色法观察脑组织形态的改变^[6]

将脑组织固定在石蜡中。通过脱蜡、脱水、分化、冲洗、染色,中性胶密封后,置于显微镜下观察各组脑组织病理形态学的变化。

2.5 试剂盒检测脑组织和血清中 SOD、MDA、GSH 的含量^[6]

严格按照试剂盒说明书的步骤进行操作,检测脑组织和血清中 SOD、MDA 和 GSH 的含量。

2.6 实时荧光定量 PCR 法检测大鼠脑组织中 HIF - 1 α 、AQP4 和 Occludin mRNA 的表达水平^[7]

参照 Trizol 法从脑组织中提取总 RNA,按照试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA,荧光实时定量,检测基因表达。逆转录条件:25 ℃ 5 min;55 ℃ 15 min;85 ℃ 5 min。PCR 反应分为 4 个阶段:95 ℃ 预变性 5 min;95 ℃ 变性 10 s;温度 55 ℃ 退火 20 s,72 ℃ 延伸 20 s,共 40 个循环。以 β - actin 为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 HIF - 1 α 、AQP4 和 Occludin mRNA 相对表达水平。

2.7 蛋白质印迹法检测大鼠脑组织中 HIF - 1 α 、AQP1/4/7/9 和 Occludin 蛋白的表达水平^[7]

从各组脑组织中提取蛋白质,BCA 定量,经十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳后,将蛋白转至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h,TBST 洗膜,室温

2 h 孵育一抗,TBST 洗膜,室温 1 h 孵育二抗,TBST 洗膜后曝光。以 β - actin 为内参,用 Image J 软件分析目的条带的灰度值。

3 统计学处理

用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析。

结 果

1 不同时间点高原低氧暴露对大鼠的体质量变化、脑指数和脑组织 W/D 的影响

低压低氧暴露 3、7、14 d 组大鼠于低压低氧舱内进行造模,分别连续暴露 3、7、14 d;对照组在正常压力和氧气实验室中饲养。

低压低氧暴露 3、7、14 d 组与对照组相比,脑组织的 W/D 以及脑指数均明显增加,体质量均明显下降 ($P < 0.05, P < 0.01$);低压低氧暴露 3、7、14 d 组的体质量两两比较,在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。结果见表 1。

2 不同时间高原低氧暴露对大鼠脑组织形态的影响

HE 染色结果显示:低压低氧暴露 3、7、14 d 组与对照组相比,均出现明显病理变化,有多灶性坏死,细胞水肿明显,排列紊乱,锥体细胞胞质疏松,细胞核淡染,大小、形态发生明显改变,但以低压低氧暴露 7 d 组的改变最为显著,而低压低氧暴露 14 d 组的神经元细胞胞质疏松有所改善,排列由紊乱稍变整齐。结果见图 1。

表 1 不同时间点低压低氧暴露下大鼠的体质量变化、脑指数和脑组织湿干比 (W/D) 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the body weight, brain index, and brain tissue wet - to - dry weight ratio (W/D) of rats under plateau hypoxia exposure at different time points ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Changes of body weight (g)	W/D	Brain index
Control	9	89.46 $\pm$ 29.53	4.46 $\pm$ 0.12	4.41 $\pm$ 0.51
Hypobaric hypoxia 3 d	9	-54.87 $\pm$ 7.95 * * Δ	4.98 $\pm$ 0.16 * *	5.80 $\pm$ 0.26 *
Hypobaric hypoxia 7 d	8	-30.29 $\pm$ 7.75 * * #	5.07 $\pm$ 0.18 * *	5.96 $\pm$ 0.56 * *
Hypobaric hypoxia 14 d	9	-3.92 $\pm$ 2.28 * * # Δ Δ	4.95 $\pm$ 0.07 *	6.57 $\pm$ 0.24 * * #

Control group: Raising in a normal pressure and oxygen environment; Hypobaric hypoxia 3, 7, 14 d groups: Raising in a hypobaric hypoxia animal experimental chamber for 3, 7, and 14 days; respectively, Compared with control group, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; Compared with hypobaric hypoxia 3 d group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with hypobaric hypoxia 7 d group, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$.

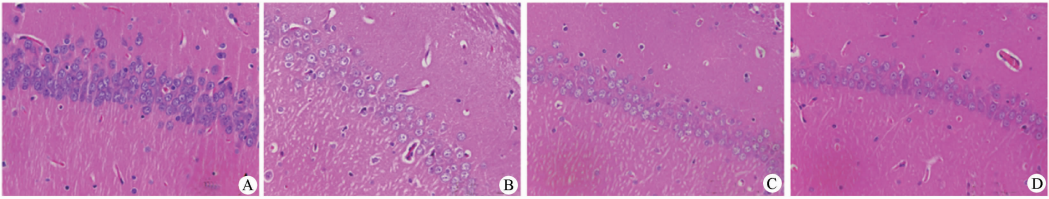


图 1 各组大鼠脑组织病理形态变化 ($\times 400$)

Figure 1 Pathological morphological changes in brain tissue of rats in each group ($\times 400$)

A: Control group; B, C, D: Hypobaric hypoxia 3, 7, 14 d groups, respectively.

3 不同时间点低压低氧暴露大鼠脑组织和血清中SOD、GSH、MDA含量的变化

低压低氧暴露3、7、14 d组与对照组相比,脑组织中SOD含量均显著降低(均 $P < 0.01$);低压低氧暴露7 d组的GSH含量较对照组显著降低($P < 0.01$);低压低氧暴露3、7、14 d组的MDA含量均较对照组显著升高($P < 0.01, P < 0.05$),且低压低氧暴露7 d组升高最明显;低压低氧暴露3、7、14 d组的MDA、SOD和GSH含量两两比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。结果见表2。

4 不同时间点低压低氧暴露大鼠脑组织中HIF-1 α 、AQP4和Occludin mRNA表达情况

低压低氧暴露3、7、14 d组与对照组相比,脑组织中HIF-1 α 和AQP4 mRNA相对表达水平均明显上

调($P < 0.01, P < 0.05$),Occludin mRNA相对表达水平均明显下调(均 $P < 0.01$),且低压低氧暴露3、7、14 d组的上述mRNA相对表达水平两两比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。结果见表3。

5 不同时间点低压低氧暴露大鼠脑组织中HIF-1 α 、AQPs和Occludin蛋白表达的情况

低压低氧暴露3、7、14 d组与对照组相比,脑组织中HIF-1 α 、AQP1、AQP4、AQP7和AQP9蛋白相对表达水平均显著上调(均 $P < 0.01$),Occludin蛋白相对表达水平均显著下调(均 $P < 0.01$);低压低氧暴露3、7、14 d组的上述指标两两比较,在统计学上差异均有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。结果见表3和图2。

表2 不同时间点低压低氧暴露对大鼠脑组织和血清中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)含量的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effects of hypoxic exposure at different times on the contents of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and glutathione (GSH) in rat brain tissue and serum($\bar{x} \pm s$)

Group	Brain tissue		Serum
	MDA(nmol · g ⁻¹)	SOD(U · g ⁻¹)	GSH(μg · mL ⁻¹)
Control	230.94 ± 2.00	111.86 ± 2.45	126.91 ± 5.18
Hypobaric hypoxia 3 d	362.65 ± 3.28 * * Δ Δ	90.73 ± 1.48 * * * Δ Δ	125.26 ± 1.53 Δ Δ
Hypobaric hypoxia 7 d	407.34 ± 3.47 * * ##	79.64 ± 2.56 * * ##	56.20 ± 2.17 * * ##
Hypobaric hypoxia 14 d	237.50 ± 1.59 * ## Δ Δ	55.33 ± 1.45 * * ## Δ Δ	122.73 ± 1.78 # Δ Δ

Dose and *n* refer to tablet 1; Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with hypobaric hypoxia 3 d group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with hypobaric hypoxia 7 d group, Δ $P < 0.05$, ΔΔ $P < 0.01$.

表3 不同时间低压低氧暴露大鼠脑组织中低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、水通道蛋白(AQPs)和闭合蛋白(Occludin) mRNA和蛋白表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the mRNA and protein expression levels of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), aquaporin (AQP) and Occludin in brain tissue of rats in each group($\bar{x} \pm s$)

Group	mRNA			Protein	
	HIF-1 α	AQP4	Occludin	HIF-1 α	AQP1
Control	1.00 ± 0	1.00 ± 0	1.00 ± 0	0.58 ± 0.02	0.41 ± 0.03
Hypobaric hypoxia 3 d	2.99 ± 0.49 * * Δ	2.62 ± 0.34 * * Δ Δ	0.25 ± 0.04 * * Δ Δ	0.81 ± 0.08 * * Δ Δ	0.59 ± 0.12 * * Δ Δ
Hypobaric hypoxia 7 d	4.72 ± 0.49 * * #	8.38 ± 0.84 * * ##	0.09 ± 0.01 * * ##	0.92 ± 0.04 * * ##	0.85 ± 0.05 * * ##
Hypobaric hypoxia 14 d	1.91 ± 0.28 * Δ Δ	5.27 ± 0.42 * * ## Δ Δ	0.17 ± 0.02 * * Δ	0.74 ± 0.08 * * ## Δ	1.12 ± 0.09 * * ## Δ Δ

Group	Protein			
	AQP4	AQP7	AQP9	Occludin
Control	0.29 ± 0.03	0.68 ± 0.07	0.50 ± 0.07	0.97 ± 0.09
Hypobaric hypoxia 3 d	0.50 ± 0.13 * * Δ Δ	0.83 ± 0.04 * * Δ Δ	0.63 ± 0.03 * * Δ Δ	0.64 ± 0.03 * * Δ Δ
Hypobaric hypoxia 7 d	1.02 ± 0.01 * * ##	1.05 ± 0.05 * * ##	0.86 ± 0.05 * * ##	0.47 ± 0.10 * * ##
Hypobaric hypoxia 14 d	0.83 ± 0.15 * * ## Δ Δ	0.80 ± 0.04 * * ## Δ Δ	0.73 ± 0.02 * * ## Δ Δ	0.58 ± 0.02 * * ## Δ Δ

Compared with control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with hypobaric hypoxia 3 d group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; Compared with hypobaric hypoxia 7 d group, Δ $P < 0.05$, ΔΔ $P < 0.01$.

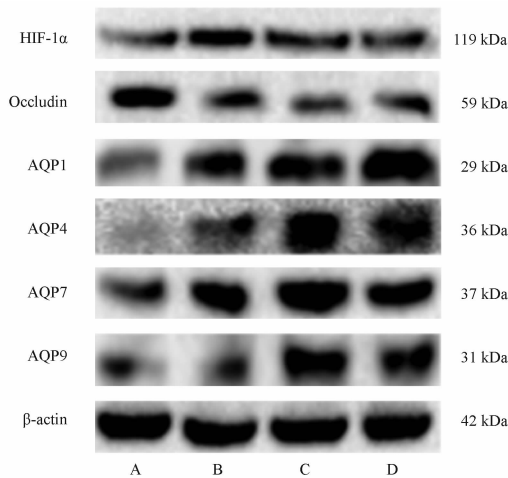


图2 高原低氧对各组大鼠脑组织中 HIF-1 α 、AQP 和 Occludin 蛋白表达的影响

Figure 2 Effects of plateau hypoxia on the protein expression of HIF-1 α , AQP and Occludin in the brain tissues of rats in each group

A-D refer to figure 1.

讨 论

我国高原病的发病率逐年上升^[8]。HACE 作为急性高原病中最致命的组成部分,因其高死亡率被人们广泛关注。研究表明,HACE 与脑血流紊乱、血脑屏障破坏、脑实质细胞损伤和氧化还原稳态有关^[9]。HIF-1 α 在缺氧时广泛参与机体的细胞凋亡、物质运输、红细胞生成、细胞移动、血管生成、能量代谢、转录调控等^[10]。本课题组研究发现,HIF-1 α 介导的氧化应激在 HACE 中发挥重要作用^[11]。本研究发现,氧化应激相关指标在低压低氧暴露 3、7、14 d 存在一定的差异性。同时,HIF-1 α 还通过调控 AQPs 参与水液代谢^[11-12],并作为上游靶点参与 HACE 的发病机制,脑中 AQP4 表达最为丰富,AQP1 次之,因此 AQP1、4 在 HACE 中被广泛研究^[13]。本研究结果还发现,低压低氧暴露 3、7、14 d 后 Occludin 相对表达水平均显著降低,大脑的血脑屏障破坏。AQPs、氧化应激及血脑屏障在低压低氧暴露 3、7 d 的变化提示,随着高原低氧暴露时间的延长,大鼠脑组织含水量增加,机体由氧自由基介导的氧化应激持续加剧,但在低压低氧暴露 14 d 时出现一定的耐受,同时也将机体抗氧化保护系统激活从而代偿性的保护脑组织损伤。

本研究提示,HIF-1 α 介导的水液代谢紊乱在 HACE 的进展中发挥了重要作用,且其与氧化应激、血脑屏障损伤存在一定的联系。细胞水肿作为可以

逆转的细胞早期损伤,已经有靶向 AQPs 的药物用于 III 期临床试验。未来对于 HACE 的预防及治疗可能不仅仅只关注一种发病机制造成的影响,而是从更加整体全面的角度来阐释其发病机制。

参考文献:

- [1] AZAD P, STOB DAN T, ZHOU D, *et al.* High-altitude adaptation in humans: From genomics to integrative physiology [J]. *Mol Med (Berl)*, 2017,95(12):1269—1282.
- [2] KANN O, KOVÁCS R. Mitochondria and neuronal activity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007,292(2):C641—C657.
- [3] SILVER I, ERECIÁSKA M. Oxygen and ion concentrations in normoxic and hypoxic brain cells [J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 454:7—16. 1998-12-31 [2024-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9889871/>.
- [4] WU T, DING S, LIU J, *et al.* Ataxia: An early indicator in high altitude cerebral edema [J]. *High Alt Med Biol*. 2006,7(4):275—280.
- [5] SHANGZU Z, DINGXIONG X, CHENGJUN M, *et al.* Aquaporins: Important players in the cardiovascular pathophysiology [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2022,183:106363. 2022-07-26 [2024-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35905892/>.
- [6] 袁月, 蒲雯婕, 何毅刚, 等. 高原低氧环境对 C57BL/6 雌性小鼠卵巢功能的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(6):905—908, 918.
- [7] 龚红霞, 董焕成, 苏韞, 等. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨大补脾汤联合奥沙利铂对胃癌荷瘤小鼠肠道屏障损伤的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(8):31—36.
- [8] 游海燕, 高钰琪, 李潇潇, 等. 不同海拔地区急性高原病的疾病减员率回顾性研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2012, 37(10):990—993.
- [9] LI Y, LI C, LUO T, *et al.* Progress in the treatment of high altitude cerebral edema: Targeting REDOX homeostasis [J/OL]. *Inflamm Res*, 2023, 16:2645—2660. 2023-06-23 [2024-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37383357/>.
- [10] VATTE S, UGALE R. HIF-1, an important regulator in potential new therapeutic approaches to ischemic stroke [J/OL]. *Neurochem Int*, 2023, 170:105605. 2023-08-30 [2024-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37657765/>.
- [11] 曾元丁, 苏韞, 龚红霞, 等. 基于 HIF-1 α /NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨黄芪百合颗粒对高原低氧模型大鼠急性脑损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(10):134—141.
- [12] LEE J H, CUI H S, SHIN S K, *et al.* Effect of propofol post-treatment on blood-brain barrier integrity and cerebral edema after transient cerebral ischemia in rats [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(11):2276—2286.
- [13] WANG C, YAN M, JIANG H, *et al.* Protective effects of puerarin on acute lung and cerebrum injury induced by hypobaric hypoxia via the regulation of aquaporin (AQP) via NF- κ B signaling pathway [J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40:300—309. 2016-09-16 [2024-04-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27643664/>.

(收稿日期 2024-06-08; 本文编辑 戴荣源)