DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210888

·综　述·

缺氧诱导因子氧感知信号通路与“高氧－低氧悖论”的研究进展

孟祥阳[1]，王蒙蒙[2]，张　坤[1]，徐伟刚[1*]
1. 海军军医大学（第二军医大学）海军特色医学中心潜水与高气压医学研究室，上海 200433
2. 海军军医大学（第二军医大学）海军特色医学中心高压氧神经内科，上海 200052

［**摘要**］ 氧稳态对细胞功能的维持至关重要，缺氧诱导因子（HIF）氧感知信号通路在氧浓度调节及氧稳态维持中发挥了十分重要的作用。高氧至常氧、常氧至低氧的变换会使细胞处于相对缺氧状态，可触发通常由缺氧引发的细胞内级联反应，增强细胞对抗缺氧的能力，这种现象被称为“高氧－低氧悖论”（HHP），其机制与 HHP 诱导 HIF-1α 表达上调有关。本文就 HIF 氧感知信号通路与 HHP 的研究进展进行综述。

［**关键词**］ 氧稳态；缺氧诱导因子；高氧－低氧悖论；氧感知通路
［**中图分类号**］ R 364.4　［**文献标志码**］ A　［**文章编号**］ 2097-1338(2022)04-0433-05

Oxygen-sensing pathway of hypoxia-inducible factor and “hyperoxic-hypoxic paradox”: research progress

MENG Xiang-yang[1], WANG Meng-meng[2], ZHANG Kun[1], XU Wei-gang[1*]
1. Department of Diving and Hyperbaric Medical Research, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Department of Hyperbaric Oxygen and Neurology, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200052, China

［**Abstract**］ Oxygen homeostasis is crucial for the maintenance of cell function. Hypoxia-inducible factor (HIF) oxygen-sensing pathway plays an important role in the regulation of oxygen concentration and the maintenance of oxygen homeostasis. The change from hyperoxia to normoxia or from normoxia to hypoxia can put cells in a relatively hypoxic state, and it can trigger the intracellular cascade reaction usually triggered by hypoxia and enhance the ability of cells to resist hypoxia. This phenomenon is called “hyperoxic-hypoxic paradox” (HHP), and its mechanism is related to the up-regulation of HIF-1α induced by HHP. This paper reviews the research progress of HIF oxygen-sensing pathway and HHP.

［**Key words**］ oxygen homeostasis; hypoxia-inducible factor; hyperoxic-hypoxic paradox; oxygen-sensing pathway
［Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(4): 433-437］

氧稳态对机体功能的维持至关重要，氧稳态破坏可导致基因表达、能量供应、血管再生及干细胞增殖分化等生物学功能的异常[1]。缺氧是机体生命活动中常见的损伤因素之一，主要指体内游离氧浓度而非绝对氧水平的降低。当机体处于病理状态时，单纯靠呼吸系统增加氧气输送往往不能满足生命活动需要，还需依靠细胞内的缺氧调节机制[2]。其中，缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor，HIF）氧感知信号通路在细胞感知与适应氧气浓度变化中发挥关键作用[3-4]。

氧浓度的波动包括低压低氧环境中间断常压吸氧、常压常氧环境中间歇性高压氧暴露等，可使细胞反复处于相对缺氧状态，进而触发通常由缺氧引发的细胞内级联反应，增强细胞对抗缺氧的能力，减轻缺氧损伤，这种现象被称为“高氧－低氧悖论”（hyperoxic-hypoxic paradox，HHP）[5]。HHP 已在动物实验和临床实践中得到验证。动物实验表明，间歇性低氧刺激比持续低氧更易促进体

［**收稿日期**］ 2021-09-07　［**接受日期**］ 2022-03-07
［**基金项目**］ 海军军医大学（第二军医大学）“启航”专项（20X2701），海军军医大学（第二军医大学）海军特色医学中心第二轮“打仗型”基金科研专项（20M2702），海军军医大学（第二军医大学）海军特色医学中心优秀青年教师引进人才项目（2020SZ-22）. Supported by “Qihang” Project of Naval Medical University (Second Military Medical University) (20X2701), the Second Round of “Dazhang” Project by Naval Medical Center of Naval Medical University (Second Military Medical University) (20M2702), and Introducing Talent Project for Excellent Young Teachers of Naval Medical Center of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2020SZ-22).
［**作者简介**］ 孟祥阳，硕士生. E-mail: mengxy_dive@163.com
* 通信作者（Corresponding author）. Tel: 021-81871141, E-mail: wg_hsu@163.com

内促红细胞生成素的生成，显著缩短提高网织红细胞计数和血细胞比容所需的时间，使机体快速启动缺氧调节机制[6]。临床实践同样发现，在高原低氧环境中往往需要数天的时间才可诱导红细胞增多，而间歇性高原环境锻炼仅需 36～48 h 即可达到相似效果，因此往往采用“高住低练”方案来促进机体快速适应高原低氧环境[7]。目前认为 HHP 与 HIF 氧感知信号通路密切相关[8]，本文就 HIF 氧感知信号通路与 HHP 的研究进展进行综述。

1　HIF 氧感知信号通路

HIF 作为低氧反应的主要转录因子，是由 1 个 α 亚基（HIF-α）和 1 个 β 亚基（HIF-β）构成的二聚体[4]，依据 α 亚基的不同分为 HIF-lα、HIF-2α 和 HIF-3α 亚型，其中 HIF-1α 存在于人和哺乳动物细胞内，HIF-2α 仅在脊椎动物谱系中的部分组织中表达（主要包括髓系细胞、肝实质、血管内皮细胞、Ⅱ型肺泡细胞和肾间质细胞等），而 HIF-3α 的生物学功能目前仍未完全阐明[9-10]。低氧可增加 HIF-1α 和 HIF-2α 的表达，其中 HIF-1α 对缺氧更灵敏，而 HIF-β 为组成性表达，不受氧浓度的影响[11]。由此可见，HIF-1α 是 HIF 氧感知信号通路的核心转录因子，是低氧条件下诱导基因表达的重要调控因子。低氧可通过腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）、PI3K/Akt、MAPK 信号通路调控 HIF 通路，但不同时期、不同组织的细胞在低氧环境中可受到不同信号通路或多种信号通路调控。

研究发现，脯氨酰羟化酶（prolyl hydroxylase，PHD）可诱导 HIF-1α 的氧依赖性降解结构域中的脯氨酸 / 天冬氨酸羟基化，羟基化的 HIF-1α 极易与 E3 泛素连接酶冯希佩尔－林道（von Hippel-Lindau，VHL）蛋白结合，最终通过泛素－蛋白酶体途径快速降解[12-13]。作为转录因子，HIF-1α 可调控下游多达 200 种目的基因的表达，在机体糖代谢、细胞增殖分化、细胞凋亡、血管生长和血管重塑等生物学过程的调节方面发挥重要甚至核心的作用[9]。在缺氧条件下，HIF-1α 可诱导内皮型一氧化氮合酶（endothelial nitric oxide synthase，eNOS）表达上调，促进一氧化氮合成，改善血管舒张功能，维持组织灌注[14]；HIF-1α 可诱导血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）表达上调，促进微血管新生[15-16]；HIF-1α 可通过上调促红细胞生成素，促进红细胞分化发育，最终增加血液携氧能力[16]；在免疫调控和细胞增殖等方面，HIF-1α 可通过调节免疫细胞活性及炎症通路中关键信号分子（如 NF-κB、基质金属蛋白酶 9 等）的表达，增强细胞的抗炎症损伤能力[17]；HIF-1α 还可通过活化 AMPK 及沉默信息调节因子 2（silencing information regulator 2，SIRT2）激酶，促进线粒体的生物发生，增强细胞的抗缺氧损伤能力[18]。

2　氧稳态与 HIF 氧感知信号通路

在正常生理条件下，进入细胞内的氧气有 80% 被线粒体利用，与线粒体内膜上的电子呼吸链末端复合体Ⅳ的电子相结合，促进 ATP 形成，为细胞的生命活动提供能量来源。在常氧条件下，HIF 中的脯氨酸残基在细胞内 PHD 作用下发生羟基化，进而与 VHL 特异性结合，导致 HIF 降解；而在缺氧条件下，进入细胞内的氧气显著不足，使得 PHD 活性下降，HIF-1α 降解减少，更多的 HIF-1α 进入细胞核内与 HIF-β 结合形成二聚体，进而执行转录因子的功能。此外，缺氧还可通过以下途径促进 HIF-1α 转录：缺氧可抑制缺氧诱导因子抑制因子（factor-inhibiting hypoxia-inducible factor，FIH）羟基化，继而抑制 HIF-1α 的转录激活结构域与共激活蛋白 cAMP 反应元件结合蛋白的结合蛋白（cAMP-response element binding protein binding protein，CBP）、p300 等结合，使 HIF-1α 的转录活性提高；缺氧可上调线粒体内还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（reduced nicotinamide adenine dinucleotide，NADH）浓度，抑制组蛋白去乙酰化酶，从而诱导 HIF-1α 的乙酰化，增强其转录活性；缺氧通过激活 MAPK 通路分子，如 ERK、p38 MAPK 等，间接提高 HIF-1α 的转录活性[19-20]。

研究表明不同氧环境下，线粒体内活性氧（reactive oxygen species，ROS）也可调控 PHD/HIF-1α 氧感知信号通路[21-22]。静息状态下约有 0.2% 的氧气在线粒体内膜呼吸链反应中转变为 ROS。在正常生理条件下细胞内维持着一定浓度的 ROS，ROS 作为一种重要的信号分子参与细胞内多种信号通路的调节，对细胞功能稳态具有重要作用[23-24]。但在某些病理因素刺激下，ROS 可暴发

式地大量合成，使细胞发生氧化应激性损伤。在常氧条件下，进入线粒体内的氧气含量充分，ROS 的合成大于清除，细胞质中游离状态的 ROS 可促进 PHD 对 HIF-1α 的羟基化，增强 HIF-1α 的快速降解，最终使 HIF-1α 的生物学效应下降[22-24]。而在缺氧状态下，由于进入线粒体内氧气的减少及线粒体功能的抑制，经呼吸链电子还原合成的 ROS 减少，而 ROS 的清除受到的影响较小，导致 ROS 生成与清除的比值降低，从而使 PHD 对 HIF-1α 的羟基化及降解减少，更多的 HIF-1α 进入细胞核内与 HIF-β 结合形成二聚体，增强细胞的抗缺氧能力[25-26]。

3 HHP 与 HIF 氧感知信号通路

目前研究认为，HHP 现象的产生可能与细胞线粒体内 ROS 的产生和清除有关。一次高氧暴露后恢复至常氧（以下简称“单次 HHP”），进入线粒体内的氧气大大增多，ROS 的合成速度大于其清除速度，过多游离状态的 ROS 促进 HIF-1α 羟基化，HIF-1α 与 VHL 蛋白结合后经泛素化－蛋白酶体途径被迅速降解，减弱 HIF 氧感知信号通路介导的生物学效应；反复多次高氧暴露后恢复至常氧（以下简称“反复多次 HHP”），ROS 还原酶（包括超氧化物歧化酶、谷胱甘肽合成酶等）的含量逐渐增多，且其半衰期明显长于 ROS 合成酶，从而大大增强 ROS 的清除能力，降低 ROS 生成与清除的比值，减少游离 ROS 含量，最终减缓 HIF-1α 的降解，使更多的 HIF-1α 进入细胞核内发挥生物学效应[5]。

由此可见，反复多次 HHP 可在没有缺氧的情况下产生一种相对缺氧状态，通过上调 HIF 氧感知信号通路增强细胞的抗缺氧损伤能力[27]。但过度增加 HHP 频次，细胞将始终处于氧稳态不断变换的环境中，反而不利于细胞维持正常功能，将会加剧细胞损伤。HHP 的暴露频次、供氧水平及时间之间是否存在最优组合，仍需进一步研究。

4 HHP 在疾病治疗中的应用

目前 HHP 最常采用反复间歇性常压高氧或高压氧暴露来实现[8]。高压氧即在超过 1 个绝对大气压（absolute atmosphere，ATA）条件下吸入 100% 的氧气，通过增加组织内物理溶解的氧气量，增大毛细血管向线粒体扩散的氧浓度梯度。随着研究经验的积累，高压氧治疗方案逐渐完善，即采用较低高压氧氧分压（通常低于 2.4 ATA）、每天暴露 60～90 min（每 20～30 min 间歇换为空气 1～2 min）、持续 1～6 周，研究结果证实该方案可显著改善疾病进程，同时减少不良反应的发生[28-29]。

反复间歇性高压氧治疗可诱导多个受损器官（如大脑、胃肠道和肝脏）及干细胞内 HIF-1α 表达，有利于维持能量代谢、血管生成和细胞存活等生命活动[8]。研究表明高压氧可通过促进大脑皮质及海马组织内 HIF-1α 的表达对大鼠急性脑梗死起到治疗作用，其中每天给予大鼠 2.5 ATA 的高压氧暴露 60 min、隔日 1 次、反复暴露 3 次的方案 HIF-1α 表达升高最显著，对脑组织的保护作用最强[30]。高压氧还可作为一种预处理保护措施，通过预先调节 HIF-1α 表达及其相关靶基因发挥抑制炎症损伤、增强抗氧化能力、抑制凋亡等有益作用[31]。另有研究发现高压氧治疗还可减少脑出血灶周围组织中 HIF-1α 的过量表达，逆转脑组织的缺氧损伤，且其干预时间以脑出血后 6 h 最佳[32]。上述研究表明，高压氧暴露治疗的效果与暴露方案（包括压力、时间、频率和干预时机等）有关，需要进一步研究 HIF-1α 蛋白表达量与不同高压氧暴露方案的剂量－反应曲线及相关性，以最大限度地发挥高压氧的保护作用。

高压氧治疗对 HIF-1α 的作用机制包括：（1）类似于反复多次 HHP 调节机制，反复高压氧暴露可促进超氧化物歧化酶、线粒体转录因子、解偶联蛋白 2 等抗氧化蛋白的表达，且 ROS 清除半衰期远短于其生成半衰期，导致游离的 ROS 减少，从而抑制 PHD 对 HIF-1α 的羟基化及降解，使得更多的 HIF-1α 进入细胞核内发挥生物学效应[5,33]；（2）高压氧通过促进硫氧还蛋白 1（thioredoxin 1，Trx1）的合成提高 HIF-1α 的转录活性[29]；（3）高压氧还可诱导 PI3K/Akt、Ras/Raf-1/MAPK/ERK 等的磷酸化进一步上调 HIF-1α 的转录与表达[34]。另有证据表明，单次高压氧疗配合外源抗氧化剂可在减少 ROS 含量的同时增加 HIF-1α 的蛋白表达量，从而改善组织损伤[35]。此外，也有研究发现单次高压氧治疗可改善局灶性脑梗死大鼠的神经功能，其机制可能与稳定线粒体膜电位、抑制凋亡诱导因子由线粒体向细胞核转移有关，提示高压氧可通过非 HIF 氧感知信号通路机制发挥保护作用[36]。

5 小　结

HIF 氧感知信号通路是缺氧环境下细胞内的重要调节机制。相对缺氧是 *HIF* 基因表达的有效诱导因素，细胞氧浓度的相对变化（如常氧至缺氧、高氧至常氧的转变）可不引起细胞缺氧性损伤，即 HHP。反复多次 HHP 可降低 ROS 生成与清除的比值，减少 HIF-1α 降解，同时提高 HIF-1α 的转录活性，增强细胞的抗缺氧损伤能力。基于此，反复间歇性高压氧暴露已被用于缺血缺氧性疾病的治疗并被证实可适度上调 HIF-1α 的表达，采用反复间歇性高压氧暴露预处理可增强组织的缺氧耐受性。然而，HIF-1α 的表达与 HHP 暴露方案（包括压力、时间、频率和干预时机等）的剂量－反应曲线及相关性仍未完全明确，需要进一步研究是否存在最佳的 HHP 暴露方案。

[参 考 文 献]

[1] GHONEUM A, ABDULFATTAH A Y, WARREN B O, SHU J J, SAID N. Redox homeostasis and metabolism in cancer: a complex mechanism and potential targeted therapeutics[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 3100. DOI: 10.3390/ijms21093100.

[2] YANG G, SHI R, ZHANG Q. Hypoxia and oxygen-sensing signaling in gene regulation and cancer progression[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 8162. DOI: 10.3390/ijms21218162.

[3] LI X Y, ZHANG Q Y, NASSER M I, XU L Y, ZHANG X Y, ZHU P, et al. Oxygen homeostasis and cardiovascular disease: a role for HIF?[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110338. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110338.

[4] LIU T, TRUONG N D, NIKPOUR A, ZHOU L P, KAVEHEI O. Epileptic seizure classification with symmetric and hybrid bilinear models[J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 658893. DOI: 10.3389/fcell.2021.658893.

[5] HADANNY A, EFRATI S. The hyperoxic-hypoxic paradox[J/OL]. Biomolecules, 2020, 10: 958. DOI: 10.3390/biom10060958.

[6] NIMJE M A, PATIR H, TIRPUDE R K, REDDY P K, KUMAR B. Physiological and oxidative stress responses to intermittent hypoxia training in Sprague Dawley rats[J]. Exp Lung Res, 2020, 46: 376-392.

[7] PARK H Y, PARK W, LIM K. Living high-training low for 21 days enhances exercise economy, hemodynamic function, and exercise performance of competitive runners[J]. J Sports Sci Med, 2019, 18: 427-437.

[8] KAMAT S M, MENDELSOHN A R, LARRICK J W. Rejuvenation through oxygen, more or less[J]. Rejuvenation Res, 2021, 24: 158-163.

[9] ALBANESE A, DALY L A, MENNERICH D, KIETZMANN T, SÉE V. The role of hypoxia-inducible factor post-translational modifications in regulating its localisation, stability, and activity[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 22: 268. DOI: 10.3390/ijms22010268.

[10] CORRADO C, FONTANA S. Hypoxia and HIF signaling: one axis with divergent effects[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 5611. DOI: 10.3390/ijms21165611.

[11] CATRINA S B, ZHENG X W. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications[J]. Diabetologia, 2021, 64: 709-716.

[12] HON W C, WILSON M I, HARLOS K, CLARIDGE T D W, SCHOFIELD C J, PUGH C W, et al. Structural basis for the recognition of hydroxyproline in HIF-1 alpha by pVHL[J]. Nature, 2002, 417: 975-978.

[13] JAAKKOLA P, MOLE D R, TIAN Y M, WILSON M I, GIELBERT J, GASKELL S J, et al. Targeting of HIF-α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O_2-regulated prolyl hydroxylation[J]. Science, 2001, 292: 468-472.

[14] BERISHA B, SCHAMS D, SINOWATZ F, RODLER D, PFAFFL M W. Hypoxia-inducible factor-1alpha and nitric oxide synthases in bovine follicles close to ovulation and early luteal angiogenesis[J]. Reprod Domest Anim, 2020, 55: 1573-1584.

[15] VAN GISBERGEN M W, OFFERMANS K, VOETS A M, LIEUWES N G, BIEMANS R, HOFFMANN R F, et al. Mitochondrial dysfunction inhibits hypoxia-induced HIF-1α stabilization and expression of its downstream targets[J/OL]. Front Oncol, 2020, 10: 770. DOI: 10.3389/fonc.2020.00770.

[16] LIAO C H, ZHANG Q. Understanding the oxygen-sensing pathway and its therapeutic implications in diseases[J]. Am J Pathol, 2020, 190: 1584-1595.

[17] CAO W, FENG S J, KAN M C. Naringin targets NFKB1 to alleviate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury in PC12 cells via modulating HIF-1α/AKT/mTOR-signaling pathway[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71: 101-111.

[18] KAITSUKA T, MATSUSHITA M, MATSUSHITA N. SIRT2 inhibition activates hypoxia-inducible factor 1α signaling and mediates neuronal survival[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529: 957-962.

[19] HIROTA K. Basic biology of hypoxic responses mediated by the transcription factor HIFs and its implication for medicine[J/OL]. Biomedicines, 2020, 8: 32. DOI: 10.3390/biomedicines8020032.

[20] JAIN I H, CALVO S E, MARKHARD A L, SKINNER O S, TO T L, AST T, et al. Genetic screen for cell fitness in high or low oxygen highlights mitochondrial and lipid metabolism[J/OL]. Cell, 2020, 181: 716-727.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.03.029.

[21] STUART J A, AIBUEKU O, BAGSHAW O, MORADI F. Hypoxia inducible factors as mediators of reactive oxygen/nitrogen species homeostasis in physiological normoxia[J/OL]. Med Hypotheses, 2019, 129: 109249. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109249.

[22] ZOU W P, SHAH Y M. A PHD in immunosuppression: oxygen-sensing pathways regulate immunosuppressive Tregs[J]. J Clin Invest, 2019, 129: 3524-3526.

[23] TAYLOR C T. Mitochondria and cellular oxygen sensing in the HIF pathway[J]. Biochem J, 2008, 409: 19-26.

[24] EYRICH N W, POTTS C R, ROBINSON M H, MAXIMOV V, KENNEY A M. Reactive oxygen species signaling promotes hypoxia-inducible factor 1α stabilization in sonic hedgehog-driven cerebellar progenitor cell proliferation[J/OL]. Mol Cell Biol, 2019, 39: e00268-18. DOI: 10.1128/MCB.00268-18.

[25] SEMENZA G L. The genomics and genetics of oxygen homeostasis[J]. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2020, 21: 183-204.

[26] JASSIM A H, FAN Y, PAPPENHAGEN N, NSIAH N Y, INMAN D M. Oxidative stress and hypoxia modify mitochondrial homeostasis during glaucoma[J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 35: 1341-1357.

[27] BALESTRA C, GERMONPRÉ P. Hypoxia, a multifaceted phenomenon: the example of the “normobaric oxygen paradox”[J]. Eur J Appl Physiol, 2012, 112: 4173-4175.

[28] LARTIGAU E, DEWAS S, GRAS L. The oxygen effect: an old new target?[J]. Cancer Radiother, 2008, 12: 42-49.

[29] DEFRATES K G, FRANCO D, HEBER-KATZ E, MESSERSMITH P B. Unlocking mammalian regeneration through hypoxia inducible factor one alpha signaling[J/OL]. Biomaterials, 2021, 269: 120646. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.120646.

[30] DUAN S S, SHAO G Q, YU L, REN C C. Angiogenesis contributes to the neuroprotection induced by hyperbaric oxygen preconditioning against focal cerebral ischemia in rats[J]. Int J Neurosci, 2015, 125: 625-634.

[31] CHEN H Q, XU G S, WU Y, WANG X Y, WANG F, ZHANG Y. HBO-PC promotes locomotor recovery by reducing apoptosis and inflammation in SCI rats: the role of the mTOR signaling pathway[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41: 1537-1547.

[32] OSTROWSKI R P, COLOHAN A R T, ZHANG J H. Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25: 554-571.

[33] NOVAK S, DRENJANCEVIC I, VUKOVIC R, KELLERMAYER Z, COSIC A, TOLUSIC LEVAK M, et al. Anti-inflammatory effects of hyperbaric oxygenation during DSS-induced colitis in BALB/c mice include changes in gene expression of *HIF-1α*, proinflammatory cytokines, and antioxidative enzymes[J/OL]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 7141430. DOI: 10.1155/2016/7141430.

[34] CHIU C Z, WANG B W, YU Y J, SHYU K G. Hyperbaric oxygen activates visfatin expression and angiogenesis via angiotensin Ⅱ and JNK pathway in hypoxic human coronary artery endothelial cells[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24: 2434-2443.

[35] YAMAMOTO N, OYAIZU T, ENOMOTO M, HORIE M, YUASA M, OKAWA A, et al. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration[J/OL]. Sci Rep, 2020, 10: 2744. DOI: 10.1038/s41598-020-59615-x.

[36] MARCINKOWSKA A B, MANKOWSKA N D, KOT J, WINKLEWSKI P J. Impact of hyperbaric oxygen therapy on cognitive functions: a systematic review[J]. Neuropsychol Rev, 2022, 32: 99-126.

［本文编辑］ 孙 岩