

环境污染对缺氧适应的影响及机制研究进展

赵文英¹ 淡楠¹ 王苏华¹ 仇广乐² 冯伟伟³ 杨波波¹ 肖钊¹ 陆荣柱¹

1. 江苏大学医学院预防医学与卫生检验系 江苏 镇江 212013; 2. 中国科学院地球化学研究所环境地球化学国家重点实验室; 3. 江苏大学环境与安全工程学院环境健康与生态安全研究院

摘要: 重金属、有机毒物等环境污染物可降低生命机体的缺氧适应能力,加重缺氧状态下的机体损伤。本文介绍了机体对缺氧的适应能力及适应机制,以及包括汞、镉、铜、镍在内的重金属污染物、常见大气污染物以及有机毒物等环境污染物对缺氧适应的不良影响及其机制,并提出未来研究应关注环境污染物对机体缺氧适应造成损伤的共同途径和机制,为环境污染中毒及缺氧损伤的预防和临床治疗提供参考。

关键词: 环境污染; 缺氧适应; 缺氧耐受; 重金属; 大气污染物; 有机毒物

中图分类号: R12

DOI: 10.13421/j.cnki.hjwsxzz.2022.11.011

Progress in research on effects of environmental pollutants on adaptation to hypoxia and their mechanisms

ZHAO Wen-ying¹, DAN Nan¹, WANG Su-hua¹, QIU Guang-le², FENG Wei-wei³, YANG Bo-bo¹, XIAO Zhao¹, LU Rong-zhu¹

1. Department of Preventive Medicine and Health Inspection, School of Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu Province, 212013, China; 2. State Key Laboratory of Environmental Geochemistry, Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences; 3. Institute of Environmental Health and Ecological Security, College of Environmental and Safety Engineering, Jiangsu University

Abstract: Environmental pollutants, such as heavy metals, organic poisons, can reduce the adaptability of organisms to hypoxia, aggravating the damage to organisms under hypoxic conditions. This paper introduced organisms' adaptability to hypoxia and the underlying mechanisms, and reviewed the harmful effects on organisms' adaptation to hypoxia of various environmental pollutants, including heavy metals and (mercury, cadmium, copper, and nickel), common air pollutants and organic poisons, and the underlying mechanisms. Suggestion were recommended that future research should pay more attention to the common pathways and mechanisms of environmental pollutants injuring organisms' adaptation to hypoxia, and provide a theoretical reference for the prevention and treatment of poisoning and hypoxic damage caused by environmental pollutants.

Key words: environmental pollution; adaptation to hypoxia; tolerance to hypoxia; heavy metals; ambient pollutants; organic poisons

缺氧(hypoxia)是指因组织的氧气供应不足或用氧障碍,而导致组织的代谢、功能和形态结构发生异常变化的病理过程。人体缺氧状态下,细胞的存活需要激活多种分子信号通路,以刺激血管生成、促红细胞生成以及构建糖酵解的代谢重组模式,这种生物反应称为缺氧适应性反应^[1],即缺氧适应,这是生物高度进化的结果。

工农业生产及其排放废物造成的环境污染和全球变暖,已成为亟需解决的严峻问题。全球变暖首先引发空气、水体等环境介质中氧气含量的长期缓慢下降,严重威胁生物尤其是水生生物的生存^[2];

另外,人类活动排放的大量环境污染物,通过空气、水和食物进入人体并分布于全身各器官组织中,会扰乱机体的缺氧响应体系,加重对处于相对缺氧状态器官的损害,诱发或加重多种疾病^[3]。近年来,全球变暖和快速增加的人类活动引起广泛的近海缺氧^[4],这不但会破坏海洋生态系统平衡,最终还会影响人类社会生存和发展。在这种背景下,环境污染物对缺氧适应的影响越发受到国内外的关注。为此本文概述环境污染物对缺氧适应的影响及已知的相关机制,并分析探讨环境污染物对缺氧诱导因子-1(hypoxia-induced factor-1, HIF-1)信号通路特别是

基金项目: 国家自然科学基金(30872139; 81273124); 江苏省大学生创新创业训练计划项目(202010299229Y)

作者简介: 赵文英, 本科在读; Email: zwy172729@163.com

通信作者: 陆荣柱, 教授, 主要从事环境毒理学研究; Email: lurz@ujs.edu.cn

缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-induced factor-1 α , HIF-1 α) 蛋白及其下游通路的影响, 以期防治环境污染物诱发相关疾病提供新的思路。

1 缺氧适应与缺氧诱导因子-1 α

氧气是维持人类生命活动的必要条件, 当生物氧含量低于正常水平, 人体会发生一系列生物化学反应以适应缺氧环境, 称为缺氧适应。2019年, 细胞感知氧气和适应缺氧环境的分子机制被阐明, 即与 HIF-1 通路密切相关: 缺氧时, HIF-1 α 入核与 HIF-1 β 形成 HIF-1 后, 在共刺激分子 p300 和 CREB 结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 的辅助下形成转录复合物, 识别 DNA 的低氧反应元件 (hypoxia response element, HRE), 促进下游基因的转录表达^[5], 使细胞发生从线粒体代谢为主转向糖酵解的代谢转换^[6]、血管生成^[7]、pH 调节^[8] 等缺氧适应相关反应。

缺氧会破坏线粒体电子传输链, 导致活性氧的产生增加^[9], 使人体内氧化-抗氧化系统失衡, 诱发氧化应激^[10], 氧化应激导致细胞凋亡、自噬、坏死^[11], 降低机体包括缺氧适应能力在内的各种生命活动。HIF-1 α 可以通过上调 NF-E2 相关因子 2 (nuclear erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 激活抗氧化酶以增强机体内在清除活性氧的能力^[12], 也可通过改善线粒体功能^[13-14] 等途径降低氧化应激损伤。

然而, 缺氧条件下, 氧化应激往往伴随炎症的发生, HIF-1 α 可作为缺氧损伤的关键调节因子^[15], 在缺氧情况下增强肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达^[16], 加重氧化应激和内皮细胞的炎症损伤^[17], 这可能与缺氧程度对细胞正常功能和 HIF-1 α 稳定性的影响有关。

2 环境污染物对缺氧适应的影响及机制

2.1 重金属

随着工农业发展, 重金属污染物问题日益严峻, 它不仅直接危害生物本身, 还通过食物链的作用威胁高营养级的物种健康, 并且大部分会在人体内累积^[18], 最终, 对人类的健康和生态系统造成严重的危害。土壤及水环境中都存在不同程度的重金属污染^[19-20], 这对于当地环境中的生物生存存在较大威胁。机体暴露于重金属后诱发的一系列的细胞反应, 比如氧化应激会增加细胞凋亡^[21], 造成机体组织与器官损害。此外, 也有研究表明, 产前暴露于

汞、铅和镉等重金属对儿童的身体、认知和神经行为发育有不利影响^[22]。本文以汞、镉、铜、镍为代表分析重金属对缺氧适应的影响及机制。

2.1.1 汞 金属汞和无机汞大多蓄积于肾脏, 而毒性更强的甲基汞 (methylmercury, MeHg) 主要损害中枢神经系统 (central nervous system, CNS), 当其针对脑微血管中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 系统的激活作用发生在大脑深沟等狭窄区域时, 微血管损伤引发的高渗透性和随后的水肿变化将导致循环障碍, 造成神经细胞损伤; 当其蓄积于小脑和枕叶时^[23], 机体会出现小脑共济失调、视野集中性收缩、感觉和听觉障碍等神经系统损伤相关临床表现。CNS 中的星形胶质细胞是 MeHg 的关键靶细胞之一, 在甲基汞诱导的血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 损伤中, 位于血脑屏障的星形胶质细胞 VEGF 表达明显增加, 在婴儿出生前和出生后早期, 这种损伤表达更为明显^[24]。急性甲基汞中毒可引起星形胶质细胞、PC12 细胞、BRL 细胞以及 SD 大鼠脑组织 HIF-1 α 蛋白下降, 并抑制其下游信号通路蛋白的表达^[25], 从而可能降低大鼠缺氧耐受性, 而如果从基因水平和蛋白水平分别上调 HIF-1 α 的表达, 可拮抗 MeHg 处理对星形胶质细胞、PC12 细胞和 BRL 细胞系的损害^[26]。这些研究结果说明, MeHg 通过抑制 HIF-1 α 及其下游通路的表达降低脑组织缺氧耐受性, 并激活 VEGF 系统加重神经细胞损伤。

另外, 亲电性的 MeHg 会与亲核基团相互作用 (氧化), 修饰这些基团的氧化还原状态, 导致氧化应激和含巯基等分子的功能受损, 抑制谷氨酸吸收并促进继发性兴奋性毒性^[27]。这种继发性兴奋性毒性与抑制 HIF-1 α 通路共同作用, 加重星形胶质细胞损伤, 影响星形胶质细胞正常功能, 降低其缺氧适应能力。

2.1.2 镉 (Cd) Cd 是一种生物累积性重金属元素, 具有潜在的胎盘毒性和多系统致癌性。流行病学研究表明^[28], Cd 和胎盘相关妊娠障碍之间存在关联, HIF-1 和转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) 途径的氧化应激与胎盘疾病的发病机制密切相关, 具体机制为 Cd 可选择性地引发滋养层细胞的氧化应激与线粒体损伤介导的细胞凋亡^[29], 造成细胞抗氧化能力的相对下降, 从而诱发胎盘损伤和胎盘相关疾病。

此外, 学者在探究腺苷 A2A 受体 (A2AR) 在 Cd

诱导的子痫前期(PE)大鼠中的作用及潜在分子机制时发现,在PE女性和Cd诱导的PE大鼠的胎盘中,A2AR和HIF-1 α 表达增加,而sirtuin-1(SIRT1)减少,用SCH58261(A2AR的特异性拮抗剂)治疗后,Cd诱导的PE大鼠的SIRT1增加,HIF-1 α 减少,同时母体、胎儿和胎盘生长得到改善^[30]。这一结果揭示了胎盘A2AR参与了Cd诱导的PE,而A2AR的抑制可以通过作用于SIRT1和HIF-1 α 的表达来减轻胎盘的损伤,Cd引起的HIF-1 α 表达主要作用为损伤胎盘组织,影响正常胎盘组织的功能,但对缺氧适应的影响仍未可知。

促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)是已知的缺氧诱导蛋白因子,可促进红细胞生成。机体为适应缺氧环境会增加EPO的表达,而Cd则抑制缺氧状态下细胞表达EPO^[31]。另外,Cd通过引发HIF-1 α 蛋白的氧化还原/蛋白体依赖性降解^[32]以及降低其DNA结合能力,从而降低HIF-1 α 的活性,抑制其功能。

综上,Cd一方面引起HIF-1 α 表达增加,并与其协同影响组织细胞正常功能,另一方面抑制HIF-1 α 的活性和EPO的表达降低机体的缺氧适应能力。Cd对HIF-1 α 表达的不同影响可能与其剂量、作用时长等因素有关,具体机制有待进一步研究。

2.1.3 铜(Cu) Cu是生命机体的必需微量元素,有研究表明^[33]HIF-1的激活会显著降低铜毒性。对铜暴露预处理斑马鱼胚胎进行缺氧处理后发现,在连续暴露铜的情况下,其毒性在缺氧状态下比常氧状态下减少2倍以上。铜暴露24h后,使用脯氨酸-4-羟化酶抑制剂二甲氧烷甘氨酸(DMOG)稳定HIF-1通路后,可降低铜对斑马鱼胚胎早期发育的毒性,HIF-1的激活也会明显减轻孵化后斑马鱼的铜毒性。另外,测定三棘鱼缺氧适应能力的研究发现,铜暴露(20 $\mu\text{g/L}$)的实验组缺氧适应能力明显下降^[34]。

此外,铜与氧化应激、DNA损伤以及相应信号转导通路中特定转录因子的激活有关。铜关键性地参与调节EPO的表达,促进血管生成^[35],具体表现为铜在多个部位调节HIF-1 α 的活性,包括HIF-1 α 蛋白的稳定、转录复合物的形成和与靶基因的HRE序列结合,并对HIF-1 α 控制的血管生成存在选择性调节。FL83B细胞(小鼠正常肝细胞)经过铜处理后,通过MAPK通路诱导产生ROS、磷酸化Erk的表达、Akt失活以及FOXO3A和MnSOD的下降调

节,诱发细胞凋亡,并增加了HIF-1 α 的表达,另外,Cu²⁺/PDT(抗氧化剂吡咯二硫氨基甲酸酯)复合物通过氧化应激引起的ERK/JNK激活相关途径,触发线粒体凋亡^[36]。

总之,HIF-1的激活会拮抗铜毒性,而铜暴露一方面直接降低生命机体的缺氧适应能力,另一方面通过诱发氧化应激加重组织细胞损伤,影响机体正常生命活动。

2.1.4 镍(Ni) Ni是人体必不可少的微量元素之一,广泛应用于各种工业产品和日常消费品。镍化合物通过呼吸道、消化系统和皮肤接触被人体吸收,从而造成多器官系统的损害,包括肝脏、肾脏、肺、心血管系统和血液等^[37],甚至可致癌。细胞转化实验证明,Ni冶炼烟雾导致NIH/3T3细胞恶性转化,通过NIH/3T3细胞中的PI3K/ERK通路调节HIF-1 α 表达,并以时间和剂量依赖的方式明显增加了HIF-1 α 的表达,证明Ni冶炼烟雾可能是这些病理变化潜在的致病原^[38],肺作为重要的呼吸器官,其功能与缺氧适应密切相关,Ni冶炼烟雾引起的肺功能受损势必会降低缺氧适应能力。

常态下,Polo样激酶3(polo-like kinase3,Plk3)通过磷酸化以及破坏HIF-1 α 和泛素连接酶SIAH2的稳定性来抑制缺氧反应;在缺氧或镍诱导的类缺氧条件下,SIAH2的水平(或)活性增加,以抑制PHDs的蛋白水平;PHDs的表达减少又有助于将HIF-1 α 和SIAH2蛋白保持在较高水平^[39],Ni诱导的类缺氧条件,使处于缺氧环境中机体的缺氧通路传导更加强烈,但对缺氧适应能力的直接影响尚未得到检测。

2.2 大气污染物

在我国,大气污染主要来源于采暖排放、机动车排放、工业排放与风沙天气^[40],大气污染引起空气质量下降,这对人类生存环境存在巨大危害^[41],其中大气污染物中的SO₂等可引起严重的呼吸系统疾病^[42];PM_{2.5}可导致气道炎症增加、肺功能下降以及一部分肺部疾病,并增加肺部感染的可能性^[43],可以说,大气污染物与人体呼吸系统功能息息相关。

2.2.1 一氧化氮(NO) 机体缺氧适应的相关机制在一定程度上也受NO的调控^[44]。在人体中,NO作为一种参与许多生理活动和病理状态的信号分子,在机体的各项生理功能中扮演重要的信号转导作用,如舒张平滑肌、缺氧性血管扩张^[45-46]、抑制血小板激活^[47]、调节炎症^[48]和神经信号传递^[48-49]等。

此外,NO还是机体缺氧适应进程中非常重要的一部分,它能调节血管张力促进血流,同时还能对抗细胞损伤和氧化应激的细胞毒性作用^[50-51]。

NO作为内皮舒张因子,能在细胞和组织中感知和响应缺氧,并通过调节心血管系统血管内皮的收缩和舒张及呼吸中枢的呼吸响应缺氧,这种作用可增加组织和细胞的血流量^[52]。

NO不仅可以控制局部血液供应及O₂的生物利用率,还能通过与HIF-1途径相互作用影响缺氧的感知与响应。体内NO通过一氧化氮合酶家族催化L-精氨酸转换为L-瓜氨酸过程而释放,目前已经被证实的三种一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS)包括神经性一氧化氮合酶(nNOS)、内皮性一氧化氮合酶(eNOS)和诱导性一氧化氮合酶(iNOS)^[53]。近几年有研究表明RBC也具有表达eNOS活性的功能(RBC-NOS)^[54],这些NO在机体维持血管张力,增强红细胞、血小板功能等方面具有重要意义。

作为NO和NO代谢产物的主要储存库,RBC在向血管运输NO的过程中起重要作用^[55],当RBC通过微循环时可以通过脱氧程度感知组织的氧气条件并将这些信息耦合,进而通过释放NO以调控血液流向缺氧组织。

2.2.2 一氧化碳(CO) CO是一种无色、无味、无刺激性的气体,主要通过有机物的不完全燃烧产生。CO中毒引起的缺氧属于血液性缺氧,也可通过损害线粒体功能直接引起细胞缺氧。吸入CO会损伤肺部,影响肺的气体交换,限制心肺氧气输送、氧气提取和最大摄氧量^[56],并破坏氧化代谢,导致自由基的形成,加剧机体的缺氧损伤和氧化应激^[57]。但适度的碳氧血红蛋白(CO_{Hb})水平能维持较高水平的血红蛋白与氧气的亲和力,保证血液的含氧量^[58],并诱导HIF-1 α 和HSP70的表达,增强机体缺氧适应能力。

缺氧会暂时增加血红素加氧酶-1(HO-1)基因的转录,导致CO和胆红素的产生增加,研究发现HO-1基因敲除的小鼠表现出对缺氧的耐受性下降,并伴有右心室扩张和梗死,而HO-1的靶向肺部过量表达可防止缺氧引起的炎症反应,并可防止肺动脉高压的发展^[59],这些结果表明CO是身体对缺氧适应性反应的一个重要调节剂。

总之,适量的CO能够增加机体缺氧适应性,因而HO-1/CO系统成为治疗I/R损伤的一个潜在目

标^[60],但呼吸大量CO可加剧缺氧损伤。因此,不同剂量CO对人体缺氧适应的具体影响还需要进一步研究。

2.2.3 大气颗粒物(PM_{2.5}) PM_{2.5}又称细颗粒物,指环境空气中空气动力学当量直径小于等于2.5微米的颗粒物,它能较长时间悬浮于空气中。人类对化石燃料(煤、石油等)和垃圾的燃烧造成大气中PM_{2.5}水平上升,短期和长期接触颗粒物PM_{2.5}都会对心血管系统和呼吸系统产生不良健康影响^[61-62]。

大鼠在气管内灌注PM_{2.5}后,循环中的ANGII(肾素-血管紧张素系统(RAS)中的主要生物活性肽)水平增加,并且,IRE1 α /XBP1s未折叠蛋白反应(UPR)分支的激活对PM_{2.5}暴露时血管ANGII信号的增强至关重要,其影响严格依赖于XBP1s/HIF-1 α 转录复合物的组装^[63]。此外,抑制IRE1/XBP1/HIF-1 α 依赖的ACE/ANGII/AT1R轴的激活可抑制PM_{2.5}诱发的血管内皮细胞的氧化应激和促炎症反应^[64],可推测PM_{2.5}的短期暴露增强氧化应激,自由基在体内的含量增多,导致线粒体受损,影响细胞呼吸,降低细胞缺氧适应能力。

2.3 有机毒物

土壤与水环境中也存在着多种有机毒物^[65],其中水环境中的有机毒物大部分来源于农药、工业排水等^[66]。有机毒物随着饮水或饮食进入人体,引发多种疾病,威胁人类生存发展^[67]。因此,各类有机毒物损害人体基本功能(如缺氧适应能力)的机制引起广泛关注。

2.3.1 二噁英(TCDD) TCDD是除草剂中一种剧毒的杂质,也是垃圾焚烧后形成的污染物。妊娠妇女暴露于TCDD会增加早产的风险。目前研究表明^[68],TCDD在大鼠模型中能诱发妊娠末期的胎盘缺氧,导致滋养细胞分化异常,诱发胎盘功能不全综合征。研究提示TCDD主要通过ROS依赖性激活PI3K/Akt途径增强人类滋养细胞HIF-1 α 的稳定性,因此,TCDD诱导的滋养细胞毒性体现在激活并稳定HIF-1 α 、诱发氧化应激,加重细胞损伤。这些发现为TCDD诱导的滋养细胞功能损害和胎盘发育提供了新的理论依据。

TCDD可通过抑制血管生成以及改变内皮细胞对低氧刺激的反应性而导致心血管缺陷^[68-69]。目前有研究结果发现^[70]TCDD暴露会降低酪氨酸激酶受体2(Tie2)蛋白水平和HIF-1 α 水平,降低心血管的缺氧适应能力,引发相关疾病,这也支持TCDD

导致冠状动脉血管分化受损的结论,特别是会增加成年后患缺血性心脏病、动脉粥样硬化或冠状动脉瘤的风险。

TCDD在不同组织中对HIF-1 α 表达的调控作用不同^[71],是否说明TCDD在不同组织中通过不同的分子作用机制以造成最终的组织缺氧损伤还有待进一步探索。

2.3.2 多氯联苯(PCB) PCB是一类人工合成有机物,其在工农业中的广泛使用已造成全球性环境污染问题。芳香烃受体核转运体(ARNTs)可以与HIF-1 α 、芳香烃受体等形成异二聚体并介导许多信号传导过程,从而使个体能够对环境污染物、低氧状态等产生相应的适应效应。大西洋黄鱼在缺氧和3,3',4,4'-四氯联苯(PCB77)共同暴露4周后,ARNTs mRNA和蛋白水平明显减弱,ARNTs的异二聚体水平减少,这表明^[72]大西洋黄鱼暴露于PCB77后其缺氧适应能力的降低,是通过抑制ARNTs的表达实现的。另外,在中度缺氧的情况下,PCB对鲫鱼的毒性作用会加剧^[73],因此,缺氧可能在PCB的代谢和毒性中发挥重要作用^[74]。

此外,在体外BBB模型中,PCB通过抑制血小板源性生长因子CC(PDGF-CC)的分泌降低了缺氧时的跨内皮渗透性^[75],通过PCB预处理可能会减轻后续的缺氧损伤,这表明,PCB和缺氧损伤之间存在着拮抗作用。

总之,PCB会降低缺氧适应反应,而PCB与缺氧损伤之间的相互作用可能受到剂量与作用时间等影响,具体影响因素及协同或拮抗作用范围尚未可知。

2.3.3 苯 苯作为环境污染物和工业毒物,可损害机体的各个系统,其中,造血干细胞(HSCs)是苯的靶细胞之一,而HIF-1 α 与HSCs的代谢和生理功能有关。有研究^[76]利用染色质免疫沉淀测序(ChIP-Seq)技术分析了小鼠骨髓细胞中HIF-1 α 的全基因组结合谱,并筛选和验证了与苯毒性相关的特定HIF-1 α 靶基因和通路,结果发现参与造血干细胞自我更新、细胞周期、分化和凋亡途径的11个基因明显减少,并可能参与了苯诱导的血液毒性。同样,观察缺氧条件下苯介导的损害作用的实验中^[77],通过测定ROS的水平发现,暴露在150 mg/kg苯中的

C57BL/6小鼠,骨髓中的ROS水平显著增加。而在所有剂量组,骨髓细胞的HIF-1 α 表达和蛋白水平都有所下降。总之,数据表明,苯抑制HIF-1 α 的表达,并加重细胞的氧化应激损伤,影响细胞正常生理功能。

此外,有研究发现苯的活性代谢产物1,4-苯醌(1,4-BQ)可以诱发骨髓中ROS的产生和线粒体损伤,并且呈现剂量依赖趋势,最终导致细胞的凋亡^[78],而HIF-1 α 的过表达通过靶向Nox4、Bcl-2和糖酵解中的关键酶来减轻1,4-BQ产生的ROS和细胞凋亡^[79],这进一步说明1,4-BQ可通过抑制HIF-1 α 的表达以抑制缺氧信号通路的传导,并诱发氧化应激,对细胞产生毒性作用。

2.4 小结

目前,已有证据表明HIF-1 α 表达水平可影响机体的缺氧适应能力,各类环境污染物可通过不同机制促进或抑制HIF-1 α 的表达(图1)。另外,各类环境污染物对缺氧适应能力的影响和机制也各不相同(表1),其中,部分环境污染物通过降低HIF-1 α 表达水平降低机体缺氧适应能力,或与HIF-1 α 协同作用加重细胞损伤,损害其正常功能,但同时也尚存在许多对缺氧适应能力直接影响及机制未被阐明的环境污染物,这些部分仍有待进一步研究。

3 结语

缺氧适应是人体对缺氧的生理适应性反应,能够保护机体,降低损伤,环境污染物可通过多种途径进入人体,主要通过影响HIF,尤其是HIF-1 α 相关信号通路的表达降低机体缺氧适应能力,并加重组织细胞氧化应激损伤。随着生物信息学、分子生物学、流行病学等的发展,临床有期针对HIF-1 α 通路研究相应的靶向药物和相关的缺氧损伤预防措施,以保护缺氧易感人群,实现对病理性缺氧病人的精准治疗与预防。

值得注意的是,HIF-1 α 的表达激活不仅发生在缺氧适应反应过程,同样也会在氧化应激损伤中发挥作用,因此,HIF-1 α 对缺氧中细胞的保护或损伤作用的表达界限以及表达强度与缺氧时间长短、缺氧程度、污染物类型是否有关等问题仍需深入研究。

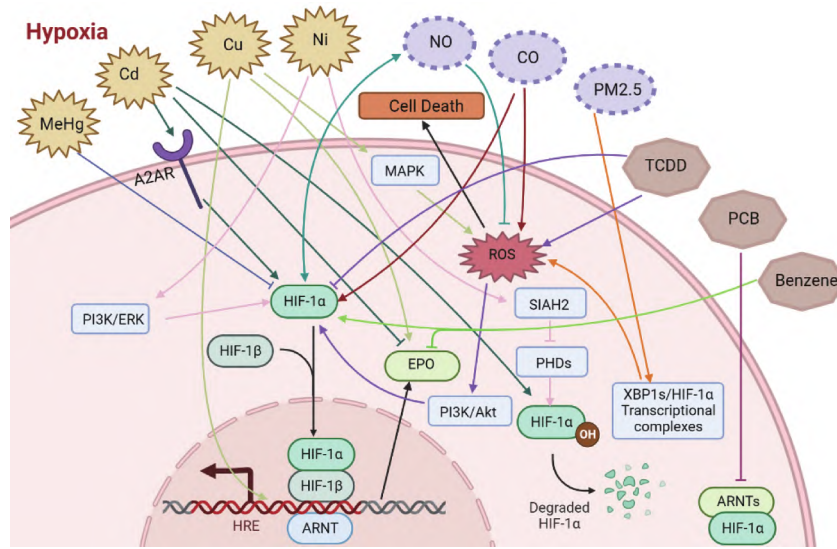


图1 各类环境污染物对HIF-1信号通路的影响

注: 钝箭头代表抑制性调节, 尖箭头代表刺激性调节, 双向箭头代表相互作用。MeHg: 甲基汞; Cd: 镉; Cu: 铜; Ni: 镍; NO: 一氧化氮; CO: 一氧化碳; PM_{2.5}: 大气细颗粒物; TCDD: 二噁英; PCB: 多氯联苯; Benzene: 苯; A2AR: 腺苷 A2A 受体; ROS: 活性氧; HIF-1 α : 缺氧诱导因子-1 α ; SIAH2: 泛素连接酶; PHDs: 脯氨酸羟化酶; ARNTs: 芳香烃受体核转运体; HRE: 低氧反应元件

表1 各类环境污染物对机体缺氧适应能力的影响及机制

污染物	影响	机制
汞	主要降低星形胶质细胞的缺氧适应能力	1、激活脑微血管中的血管内皮生长因子(VEGF)系统,引起循环障碍,导致神经系统损伤 2、与亲核基团相互作用(并氧化),导致氧化应激 3、抑制 HIF-1 α 蛋白及其下游通路的表达
重金属污染物	Cd	降低机体缺氧适应能力,引发氧化应激和细胞凋亡 1、引发 HIF 和转化生长因子(TGF- β)途径的氧化失衡和失调 2、增加细胞内活性氧(ROS)的产生,抑制 EPO 的表达 3、选择性地引发绒毛外滋养层细胞的氧化应激和线粒体损伤介导的细胞凋亡 4、引发 HIF-1 α 蛋白的氧化还原/蛋白体依赖性降解 5、降低 HIF-1 的 DNA 结合能力
	Cu	铜加重氧化应激损伤 1、激活缺氧损伤特定转录因子,通过 ERK/JNK 激活相关途径触发线粒体调节的凋亡 2、HIF 激活会降低铜毒性
	Ni	通过增加 HIF-1 α 的表达,激活低氧信号通路 1、Ni 冶炼产生的烟雾暴露于 NIH/3T3 细胞后,通过 PI3K/ERK 通路诱导 HIF-1 α 的表达 2、SIAH2 的水平和/或活性增加,从而抑制 PI3K 和 PHDs 的蛋白水平,维持 HIF-1 α 的高表达
大气污染物	NO	对抗细胞损伤和氧化应激的细胞毒性作用,增强缺氧适应能力 1、调控局部血液供应 2、增加 O ₂ 的生物利用率 3、与缺氧适应相关因子相互作用
	CO	适量增强机体缺氧适应;过量引起并加重细胞缺氧 1、影响生物氧化途径,抑制细胞呼吸 2、直接损伤肺部,影响肺的气体交换 3、维持较高水平的血红蛋白与氧气的亲和力 4、防止缺氧引起的炎症反应
	PM _{2.5}	增强氧化应激,降低机体缺氧适应能力 1、PM _{2.5} 激活 IRE1 α /XBP1s 未折叠蛋白反应(UPR)分支 2、增加自由基含量,导致线粒体受损
有机毒物	TCDD	诱发妊娠末期的胎盘缺氧,导致冠状动脉血管分化受损 1、激活 HIF-1 α 、诱发氧化应激,对滋养层细胞产生毒性作用 2、在心血管系统中降低 Tie2 蛋白水平和 HIF-1 α 水平
	PCB	与缺氧之间既存在协同作用,也存在拮抗作用 1、PCB 抑制 ARNTs 活性和功能加重缺氧损伤 2、PCB 通过抑制 PDGF-CC 的分泌降低了缺氧/血糖时的跨内皮渗透性,减轻后续的缺氧损伤
	苯	加重细胞缺氧损伤,降低缺氧适应能力 1、抑制 HIF-1 α 的表达 2、苯的活性代谢产物 1,4-苯醌(1,4-BQ)可以诱发骨髓中活性氧(ROS)的产生和线粒体损伤

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang W , Zhou X , Yao Q , et al. HIF-1-mediated production of exosomes during hypoxia is protective in renal tubular cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* , 2017 , 313 (4) : F906-F913. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00178. 2017.
- [2] Jung EH , Brix KV , Richards JG , et al. Reduced hypoxia tolerance and survival at elevated temperatures may limit the ability of Amazonian fishes to survive in a warming world [J]. *Sci Total Environ* , 2020 , 748: 141349. DOI: 10. 1016/j. scitotenv. 2020. 141349.
- [3] 张磊 , 刘家传 , 杨艳艳 , 等. 缺氧预处理对颅脑损伤大鼠脑组织 HIF-1 α 及其 HO-1 表达的影响 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志* , 2014 , 19 (12) : 566-569. DOI: 10. 11850/j. issn. 1009-122X. 2014. 12. 014.
- [4] Galic N , Hawkins T , Forbes VE. Adverse impacts of hypoxia on aquatic invertebrates: a meta-analysis [J]. *Sci Total Environ* , 2019 , 652: 736-743. DOI: 10. 1016/j. scitotenv. 2018. 10. 225.
- [5] Ratcliffe PJ. Oxygen sensing and hypoxia signalling pathways in animals: the implications of physiology for cancer [J]. *J Physiol* , 2013 , 591 (8) : 2027-2042. DOI: 10. 1113/jphysiol. 2013. 251470.
- [6] Kierans SJ , Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF) : implications for cellular physiology [J]. *J Physiol* , 2021 , 599 (1) : 23-37. DOI: 10. 1113/JP280572.
- [7] de Heer EC , Jalving M , Harris AL. HIFs , Angiogenesis , and metabolism: elusive enemies in breast cancer [J]. *J Clin Invest* , 2020 , 130 (10) : 5074-5087. DOI: 10. 1172/JCI137552.
- [8] Lee SH , Griffiths JR. How and why are cancers acidic? Carbonic anhydrase IX and the homeostatic control of tumour extracellular PH [J]. *Cancers* , 2020 , 12 (6) : E1616. DOI: 10. 3390/cancers12061616.
- [9] Zheng J , Chen P , Zhong J , et al. HIF-1 α in myocardial ischemia-reperfusion injury [J/OL]. *Mol Med Report* , 2021 , 23 (5) : 352. DOI: 10. 3892/MMR. 2021. 11991.
- [10] Huang L , Zhang L. Neural stem cell therapies and hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Pro Neurobiol* , 2019 , 173: 1-17. DOI: 10. 1016/j. pneurobio. 2018. 05. 004.
- [11] Orellana-Urzúa S , Rojas I , Libano L , et al. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress [J]. *Curr Pharm Des* , 2020 , 26 (34) : 4246-4260. DOI: info: doi/ 10. 2174/1381612826666200708133912.
- [12] Zhu N , Li J , Li Y , et al. Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury-induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis *in vitro* and myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis *in vivo* by regulating the mitophagy-mediated HIF-1 α /BNIP3 Pathway [J]. *Front Pharmacol* , 2020 , 11: 367. DOI: 10. 3389/fphar. 2020. 00367.
- [13] Zhang Y , Liu D , Hu H , et al. HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother* , 2019 , 120: 109464. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2019. 109464.
- [14] Li HS , Zhou YN , Li L , et al. HIF-1 α Protects against oxidative stress by directly targeting mitochondria [J]. *Redox Biol* , 2019 , 25: 101109. DOI: 10. 1016/j. redox. 2019. 101109.
- [15] Madan E , Parker TM , Pelham CJ , et al. HIF-transcribed P53 chaperones HIF-1 α [J]. *Nucleic Acids Res* , 2019 , 47 (19) : 10212-10234. DOI: 10. 1093/nar/gkz766.
- [16] Lei R , Li J , Liu F , et al. HIF-1 α promotes the keloid development through the activation of TGF- β /Smad and TLR4/MyD88/NF- κ B pathways [J]. *Cell Cycle* , 2019 , 18 (23) : 3239-3250. DOI: 10. 1080/15384101. 2019. 1670508.
- [17] Gunton JE. Hypoxia-inducible factors and diabetes [J]. *J Clin Invest* , 2020 , 130 (10) : 5063-5073. DOI: 10. 1172/JCI137556.
- [18] 段桂兰 , 崔慧灵 , 杨雨萍 , 等. 重金属污染土壤中生物间相互作用及其协同修复应用 [J]. *生物工程学报* , 2020 , 36 (3) : 455-470. DOI: 10. 12159/j. issn. 2095-6630. 2020. 13. 0284.
- [19] 曹心德 , 魏晓欣 , 代革联 , 等. 土壤重金属复合污染及其化学钝化修复技术研究进展 [J]. *环境工程学报* , 2011 , 5 (7) : 1441-1453.
- [20] 陈明 , 蔡青云 , 徐慧 , 等. 水体沉积物重金属污染风险评价研究进展 [J]. *生态环境学报* , 2015 , 24 (6) : 1069-1074.
- [21] Racz B , Horvath G , Reglodi D , et al. PACAP ameliorates oxidative stress in the chicken inner ear: an *in vitro* study [J]. *Regul Pept* , 2010 , 160 (1-3) : 91-98. DOI: 10. 1016/j. regpep. 2009. 12. 003.
- [22] Shah S , Jeong KS , Park H , et al. Environmental pollutants affecting children's growth and development: collective results from the MOCEH study , a multi-centric prospective birth cohort in Korea [J]. *Environ Int* , 2020 , 137: 105547. DOI: 10. 1016/j. envint. 2020. 105547.
- [23] Herrera EA , González-Candia A. Gestational hypoxia and blood-brain barrier permeability: early origins of cerebrovascular dysfunction induced by epigenetic mecha-

- nisms [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 717550. DOI: 10.3389/fphys.2021.717550.
- [24] Takahashi T, Shimohata T. Vascular dysfunction induced by mercury exposure [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2435. DOI: 10.3390/ijms20102435.
- [25] Chang J, Yang B, Zhou Y, et al. Acute methylmercury exposure and the hypoxia-inducible factor-1 α signaling pathway under normoxic conditions in the rat brain and astrocytes *in vitro* [J]. *Environ Health Persp*, 2019, 127(12): 127006. DOI: 10.1289/EHP5139.
- [26] 刘婷婷. 缺氧诱导因子-1 α 在甲基汞致PC12和BRL细胞毒性差异中的作用研究[D]. 南京: 江苏大学, 2020.
- [27] Farina M, Aschner M. Glutathione antioxidant system and methylmercury-induced neurotoxicity: an intriguing interplay [J]. *BBA-Gen Subjects*, 2019, 1863(12): 129285. DOI: 10.1016/j.bbagen.2019.01.007.
- [28] Adebambo OA, Shea D, Fry RC. Cadmium disrupts signaling of the hypoxia-inducible (HIF) and transforming growth factor (TGF- β) pathways in placental JEG-3 trophoblast cells via reactive oxygen species [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 342: 108-115. DOI: 10.1016/j.taap.2018.01.010.
- [29] Dong F, Xiao P, Li X, et al. Cadmium triggers oxidative stress and mitochondrial injury mediated apoptosis in human extravillous trophoblast HTR-8/SVneo cells [J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 101: 18-27. DOI: 10.1016/j.reprotox.2021.02.003.
- [30] Shen WT, Huang YJ, Zhang Q, et al. SCH58261, the antagonist of adenosine A2A receptor, alleviates cadmium-induced preeclampsia via sirtuin-1/hypoxia-inducible factor-1 α pathway in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(21): 10941-10953. DOI: 10.26355/eurrev_202011_23577.
- [31] Dangre AJ, Manning S, Brouwer M. Effects of cadmium on hypoxia-induced expression of hemoglobin and erythropoietin in larval sheepshead minnow, *Cyprinodon variegatus* [J]. *Aquat Toxicol*, 2010, 99(2): 168-175. DOI: 10.1016/j.aquatox.2010.04.015.
- [32] Chun YS, Choi E, Kim GT, et al. Cadmium blocks hypoxia-inducible factor (HIF)-1-mediated response to hypoxia by stimulating the proteasome-dependent degradation of HIF-1 α [J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267(13): 4198-4204. DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01453.x.
- [33] Mi X, Li Z, Yan J, et al. Activation of HIF-1 signaling ameliorates liver steatosis in zebrafish *atp7b* deficiency (Wilson's disease) models [J]. *BBA-Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165842. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165842.
- [34] Fitzgerald JA, Urbina MG, Rogers NJ, et al. Sublethal exposure to copper suppresses the ability to acclimate to hypoxia in a model fish species [J]. *Aquat Toxicol*, 2019, 217: 105325. DOI: 10.1016/j.aquatox.2019.105325.
- [35] Xiao Y, Wang T, Song X, et al. Copper promotion of myocardial regeneration [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(10): 911-921. DOI: 10.1177/1535370220911604.
- [36] Tseng HL, Li CJ, Huang LH, et al. Quercetin 3-O-methyl ether protects FL83B cells from copper induced oxidative stress through the PI3K/Akt and MAPK/Erk pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 264(1): 104-113. DOI: 10.1016/j.taap.2012.07.022.
- [37] Genchi G, Carocci A, Lauria G, et al. Nickel: human health and environmental toxicology [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(3): 679. DOI: 10.3390/ijerph17030679.
- [38] Han D, Yang Y, Zhang L, et al. Nickel-smelting fumes increased the expression of HIF-1 α through PI3K/ERK pathway in NIH/3T3 cells [J]. *J Occup Health*, 2016, 58(5): 413-424. DOI: 10.1539/joh.15-0287-OA.
- [39] Xu D, Dai W, Li C. Polo-like kinase 3, hypoxic responses, and tumorigenesis [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(21): 2032-2036. DOI: 10.1080/15384101.2017.1373224.
- [40] 臧星华, 鲁垠涛, 姚宏, 等. 中国主要大气污染物的时空分布特征研究 [J]. *生态环境学报*, 2015, 24(8): 1322-1329. DOI: 10.16258/j.cnki.1674-5906.2015.08.010.
- [41] Dimitriou K, Paschalidou AK, Kassomenos PA. Assessing air quality with regards to its effect on human health in the European Union through air quality indices [J]. *Ecol Indic*, 2013, 27: 108-115. DOI: 10.1016/j.ecolind.2012.11.023.
- [42] 马洪群, 崔莲花. 大气污染物(SO₂, NO₂)对中国居民健康效应影响的meta分析 [J]. *职业与健康*, 2016, 32(8): 1038-1044.
- [43] Feng S, Gao D, Liao F, et al. The health effects of ambient PM_{2.5} and potential mechanisms [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2016, 128: 67-74. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2016.01.030.
- [44] Singel DJ, Stamler JS. Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin [J]. *Annu Rev Physiol*, 2005, 67: 99-145. DOI: 10.1146/annurev.physiol.67.060603.090918.
- [45] Srihirun S, Sriwantana T, Unchern S, et al. Platelet inhibition by nitrite is dependent on erythrocytes and deox-

- ygenation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30380. DOI: 10.1371/journal.pone.0030380.
- [46] Bogdan C. Nitric oxide and the immune response [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(10): 907-916.
- [47] Schmidt HH, Walter U. NO at work [J]. *Cell*, 1994, 78(6): 919-925. DOI: 10.1016/0092-8674(94)90267-4.
- [48] Gould N, Doulias PT, Tenopoulou M, et al. Regulation of protein function and signaling by reversible cysteine S-nitrosylation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(37): 26473-26479. DOI: 10.1074/jbc.R113.460261.
- [49] Sun J, Steenbergen C, Murphy E. S-nitrosylation: NO-related redox signaling to protect against oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(9-10): 1693-1705. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1693.
- [50] Ball MK, Waypa GB, Mungai PT, et al. Regulation of hypoxia-induced pulmonary hypertension by vascular smooth muscle hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(3): 314-324. DOI: 10.1164/rccm.201302-0302OC.
- [51] Förstermann U. Biochemistry and molecular biology of nitric oxide synthases [J]. *Arzneimittelforschung*, 1994, 44(3a): 402-407. DOI: 10.1038/220724a0.
- [52] Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase [J]. *Blood*, 2006, 107(7): 2943-2951. DOI: 10.1182/blood-2005-10-3992.
- [53] Anavi S, Tirosh O. iNOS as a metabolic enzyme under stress conditions [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 16-35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.10.411.
- [54] Horobin JT, Sabapathy S, Kuck L, et al. Shear stress and RBC-NOS serine1177 phosphorylation in humans: a dose response [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(1): 36. DOI: 10.3390/life11010036.
- [55] Dejam A, Hunter CJ, Pelletier MM, et al. Erythrocytes are the major intravascular storage sites of nitrite in human blood [J]. *Blood*, 2005, 106(2): 734-739. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0567.
- [56] Crocker GH, Jones JH. Interactive effects of hypoxia, carbon monoxide and acute lung injury on oxygen transport and aerobic capacity [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2016, 225: 31-37. DOI: 10.1016/j.resp.2016.01.005.
- [57] Bleecker ML. Carbon monoxide intoxication [J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 131: 191-203. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00024-X.
- [58] Storz JF. Hemoglobin-oxygen affinity in high-altitude vertebrates: is there evidence for an adaptive trend? [J]. *J Exp Biol*, 2016, 219(Pt 20): 3190-3203. DOI: 10.1242/jeb.127134.
- [59] Kourembanas S. Hypoxia and carbon monoxide in the vasculature [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4(2): 291-299. DOI: 10.1089/152308602753666343.
- [60] Cheng Y, Rong J. Therapeutic potential of heme oxygenase-1/carbon monoxide system against ischemia-reperfusion injury [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(26): 3884-3898. DOI: 10.2174/1381612823666170413122439.
- [61] Li R, Zhou R, Zhang J. Function of PM_{2.5} in the pathogenesis of lung cancer and chronic airway inflammatory diseases [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7506-7514. DOI: 10.3892/ol.2018.8355.
- [62] Xing YF, Xu YH, Shi MH, et al. The impact of PM_{2.5} on the human respiratory system [J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(1): E69-E74. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.19.
- [63] Xu X, Qimuge A, Wang H, et al. IRE1 α /XBP1s branch of UPR links HIF1 α activation to mediate ANGII-dependent endothelial dysfunction under particulate matter PM_{2.5} exposure [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13507. DOI: 10.1038/s41598-017-13156-y.
- [64] Sun L, Fu J, Lin SH, et al. Particulate matter of 2.5 μ m or less in diameter disturbs the balance of TH17/regulatory T cells by targeting glutamate oxaloacetate transaminase 1 and hypoxia-inducible factor 1 α in an asthma model [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1): 402-414. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.008.
- [65] 张明全, 李锋民, 吴乾元, 等. 基于固相萃取的水中多种有毒有害有机污染物富集方法优化 [J]. *环境科学*, 2013, 34(5): 1851-1856.
- [66] 胡岚, 沈燕飞. 有机毒物污染土壤的淋洗化学修复技术研究 [J]. *环境科技*, 2013, 26(4): 28-32. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3791.2014.30.081.
- [67] 王静, 刘铮铮, 许行义, 等. 浙江省饮用水源有机毒物污染特征及健康风险研究 [J]. *环境污染与防治*, 2010, 32(7): 29-33. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3865.2010.07.007.
- [68] Liao TL, Chen SC, Tzeng CR, et al. TCDD induces the hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α regulatory pathway in human trophoblastic JAR cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(10): 17733-17750. DOI: 10.3390/ijms151017733.
- [69] Wikenheiser J, Wolfram JA, Garghesha M, et al. Altered hypoxia-inducible factor-1 alpha expression levels correlate with coronary vessel anomalies [J]. *Dev Dyn*, 2009, 238(10): 2688-2700. DOI: 10.1002/dvdy.22089.
- [70] Ishimura R, Kawakami T, Ohsako S, et al. Suppressive effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on vascu-

- lar remodeling that takes place in the normal labyrinth zone of rat placenta during late gestation [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 91(1): 265–274. DOI: 10.1093/toxsci/kfj138.
- [71] Wikenheiser J, Karunamuni G, Slotter E, et al. Altering HIF-1 α through 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) exposure affects coronary vessel development [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2013, 13(2): 161–167. DOI: 10.1007/s12012-012-9194-7.
- [72] Rahman MS, Thomas P. Molecular cloning and characterization of two ARNT (ARNT-1 and ARNT-2) genes in Atlantic croaker and their expression during coexposure to hypoxia and PCB77 [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(2): 160–171. DOI: 10.1002/tox.22670.
- [73] Sula E, Aliko V, Barceló D, et al. Combined effects of moderate hypoxia, pesticides and PCBs upon crucian carp fish, *Carassius carassius*, from a freshwater lake—in situ ecophysiological approach [J]. *Aquat Toxicol*, 2020, 228: 105644. DOI: 10.1016/j.aquatox.2020.105644.
- [74] Vorrink SU, Severson PL, Kulak MV, et al. Hypoxia perturbs aryl hydrocarbon receptor signaling and CYP1A1 expression induced by PCB 126 in human skin and liver-derived cell lines [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 274(3): 408–416. DOI: 10.1016/j.taap.2013.12.002.
- [75] Ma YZ, Li L, Kong LL, et al. Pinocembrin protects blood-brain barrier function and expands the therapeutic time window for tissue-type plasminogen activator treatment in a rat thromboembolic stroke model [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1–13. DOI: 10.1155/2018/8943210.
- [76] Man Z, Meng X, Sun F, et al. Global identification of HIF-1 α target genes in benzene poisoning mouse bone marrow cells [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15(11): 2531. DOI: 10.3390/ijerph15112531.
- [77] Meng X, Zhang J, Yin L, et al. Involvement of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in inhibition of benzene on mouse hematopoietic system [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2016, 79(9–10): 402–406. DOI: 10.1080/15287394.2016.1176616.
- [78] Sun S, Zhang C, Gao J, et al. Benzoquinone induces ROS-dependent mitochondria-mediated apoptosis in HL-60 cells [J]. *Toxicol Ind Health*, 2018, 34(4): 270–281. DOI: 10.1177/0748233717750983.
- [79] Sun R, Meng X, Pu Y, et al. Overexpression of HIF-1 α could partially protect K562 cells from 1,4-benzoquinone induced toxicity by inhibiting ROS, apoptosis and enhancing glycolysis [J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 55: 18–23. DOI: 10.1016/j.tiv.2018.11.005.

(责任编辑: 赵康峰)