

低氧胁迫下鱼类的适应性策略

魏仁杰¹, 陆芸², 李岩², 刘洋¹, 王秀利²

¹大连海洋大学水产与生命学院, 辽宁 大连

²辽宁省河鲢良种繁育及健康养殖重点实验室, 辽宁 大连

收稿日期: 2023年12月18日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月21日

摘要

近年来, 水产养殖行业快速发展, 鱼类因为具有较高的营养价值而受到青睐。而养殖过程中水体缺氧难题亟待解决。溶解氧是影响鱼类存活的关键环境因素。因此通过研究低氧胁迫下鱼类的机体响应特征和适应性策略来提高经济效益显得尤为重要, 本文从生理结构和代谢变化, 行为变化, 分子机制的微观和宏观变化等方面综述了鱼类对低氧的适应性策略和特征, 发现了鱼类低氧时通过激活分解代谢途径产生更多能量, 减少生物合成以减少能量消耗。改变生理构造, 摄食行为, 种群间距, 基因表达量, 调节自身激素释放以及相应的表观遗传变化来适应低氧环境。此文为低氧条件下养殖鱼类研究作出补充, 并为其他水生生物种缺氧研究提供思路。

关键词

鱼类, 溶解氧, 低氧胁迫, 适应性, 行为

Adaptation Strategies of Fish under Hypoxic Stress

Renjie Wei¹, Yun Lu², Yan Li², Yang Liu¹, Xiuli Wang²

¹College of Fisheries and Life Science, Dalian Ocean University, Dalian Liaoning

²The Key Laboratory of Pufferfish Breeding and Culture in Liaoning Province, Dalian Liaoning

Received: Dec. 18th, 2023; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 21st, 2024

Abstract

In recent years, the aquaculture industry has developed rapidly, and fish are favored because of their high nutritional value. The problem of hypoxia in the water body in the process of breeding needs to be solved urgently. Dissolved oxygen is a key environmental factor affecting fish survival. Therefore, it is particularly important to improve the economic benefits by studying the response

characteristics and adaptive strategies of fish under hypoxic stress, and this paper reviews the adaptive strategies and characteristics of fish to hypoxia from the aspects of physiological structure and metabolic changes, behavioral changes, and microscopic and macroscopic changes of molecular mechanisms, and finds that fish produce more energy by activating catabolic pathways when they are hypoxic, and reduce biosynthesis to reduce energy consumption. Physiological structure, feeding behavior, population spacing, gene expression amount, regulation of autohormone release and corresponding epigenetic changes to adapt to the hypoxic environment. This paper supplements the study of cultured fish under hypoxic conditions and provides ideas for the study of hypoxia in other aquatic species.

Keywords

Fish, Dissolved Oxygen, Hypoxic Stress, Adaptability, Behavior

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

水产养殖行业中，鱼类是最主要的养殖对象，鱼肉营养丰富、味道鲜美、易于消化且具有多种必需脂肪酸和维生素，其作为动物性蛋白质，容易被人体吸收利用，价格也比其他畜禽肉、蛋类和奶制品更优惠。因此养殖鱼类拥有广泛的市场。鱼类的养殖可以分为淡水鱼类和海水鱼类。在淡水鱼类养殖中，主要养殖品种有鳙鱼(*Aristichthys nobilis*)、鲤鱼(*Cyprinus carpio*)、草鱼(*Ctenopharyngodon idellus*)、鲫鱼(*Carassius auratus*)、鲢鱼(*Aristichthys nobilis*)等[1]。这些鱼类的食性广泛，适应性强，生长速度快。海水鱼类养殖主要种类有黄花鱼(*Larimichthys crocea*)、鲈鱼(*Lateolabrax japonicus*)、石斑鱼(*Epinephelus spp.*)、大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)、黑鲷(*Acanthopagrus schlegelii*)等[2]。这些鱼类生长相对缓慢，对养殖条件要求较高，需要控制水温、水质等因素。

现代水产养殖具有高密度、集约化和工业化的特点，工业化的养殖体系提升了产量，但也产生了相应的问题。养殖水体大部分在露天环境中，特别是池塘养殖，受环境影响较大，夏季水温升高，溶氧降低，盐度变化等都会使高密度的养殖水体水质恶化，鱼类因此受到影响。

全球近岸海域底层水体缺氧现象在人类影响下逐年呈不断上升趋势，研究预测，到21世纪末，海洋中的溶解氧水平将由于海洋温度的升高而下降4%~8% [3]，现在世界上大部分海区已普遍存在低氧现象，包括波罗的海、黑海、泰国湾、墨西哥湾、黄海和东海等[4]。随着全球变暖进程的加剧，水体分层溶氧交换障碍以及富营养化程度持续加深，在水产养殖中低氧情况更为常见，限制了养殖产值提升。

2. 水环境中的低氧胁迫

为了避免鱼类在更拥挤的现代养殖系统中爆发疾病，我们应更多地考虑溶氧水平这一重要影响因素。溶解氧(DO)浓度受许多因素影响，其中包含植物的光合作用、生物的呼吸作用、环境的温度、底栖生物的分解等。低溶氧情况时常发生，其根据持续时间分为四类缺氧：永久性；季节性；偶发性；周期性[5]，四类缺氧又发生在不同的地域。永久性缺氧发生在深水和分层水域，例如峡湾、内海等，在排放污水和高温现象增多时出现。季节性缺氧主要出现在温带大陆架地区。偶发性缺氧主要受季风影响，在海洋潮间带或湖泊浅层中较为常见，以不规则的间隔发生。周期性缺氧发生在泻湖和海湾中，主要受光合作用

影响。

溶解氧水平必须保持在合理范围内。当溶解氧水平过高时,鱼容易发生气泡病[6]。当溶解氧水平过低时,鱼类的行为、生理、基因、免疫等诸多方面都将会受到影响,它们的生长速度会减慢,身体结构会变化,免疫水平会下降,抗病能力会降低,严重将导致个体死亡[7]。

在低氧环境下,尤其是低氧后突然恢复到常氧状态更容易加剧氧化胁迫,导致机体氧化损伤。为了避免低氧给机体带来的损伤,鱼类已经形成了较为完备的生理响应机制,包括增加呼吸效率、增强血氧亲和力、提高血氧循环率、改变基因表达水平,改变代谢率以降低能量消耗等来应对低氧环境。因此,研究鱼类在低氧胁迫下的机体变化和应对措施,将对降低低氧胁迫造成的损失提供理论支撑,甚至为耐低氧品种研发提供思路。

3. 鱼类对低氧胁迫的适应性策略

我国是水产大国,2023年《中国渔业统计年鉴》中数据显示全国水产养殖面积达7107.50公顷,主要养殖对象是鱼类、甲壳类、贝类、藻类和其他品种。2022年,全国水产品总产量达到了6865.91万吨,其中鱼类年产量达到3634.74万吨,占比52.94%。数据显示,我国各类养殖产品的产量当前均呈增加态势,但各类产品产量的增速并不相同,其中鱼类养殖因投资小,收益大,价格相对稳定,而产量的增速最高。因此对鱼类耐受低氧胁迫的研究成为近年来热点。

不同水生类群对缺氧的耐受性差异很大。虽然以往的文献似乎趋向于某个特定阈值来定义缺氧,氧气最低阈值接近 $2\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ [8],但是缺氧耐受性和阈值是具有物种和阶段特异性的,并且可能存在很大差异,在2008年的一项研究中,基于对超过870种物种,且已经有200余种已发表的实验结果,证明了最低氧气致死浓度的不同,鱼类是最敏感的,最低需氧量高,其次是甲壳类动物和棘皮动物,而贝类则最耐受[9]。氧气浓度的自然选择促进了鱼类的进化,使其适应各种不同的氧气浓度。即使在同一纬度的水域,亲缘关系密切的物种或同一物种内的不同群体对氧浓度的适应也各不相同。鱼类已经进化出了不同的适应策略,现存的20,000多种鱼类在耐低氧方面有很大的差异。依靠有氧代谢快速游动的鱼类,如鲑鱼(*Salmo salar*)和金枪鱼(*Thunnus alalunga*),对缺氧有中度到极端的敏感,而鲤鱼(*Cyprinus carpio*)和鳗鱼(*Anguillidae*)却可以在缺氧的条件下舒适地生存[10]。因此,了解不同鱼类应对缺氧的方法和鱼类耐受低氧的差异,是阐明鱼类低氧胁迫策略的基础。到目前为止,赵永丽等已经通过低氧胁迫实验[11],为解读花斑裸鲤(*Gymnocypris eckloni*)适应低氧的分子机制奠定了基础,王维政等对军曹鱼(*Rachycentron canadum*)幼鱼在低氧胁迫后的研究[12],证明了鱼类能运用多种方式提高适应低氧的能力,陈福菊等的研究发现无鳞鲤(*Gymnocypris przewalskii*)能通过经历鳃形态重塑、增强细胞凋亡和增加抗氧化酶活性来响应急性缺氧条件[13]。鱼类低氧适应是一个多水平协作的过程,先前的研究大多通过分子水平针对性地对缺氧相关的基因或通路进行讨论,本文将从鱼类适应低氧的多个角度出发,对鱼类适应低氧的策略做出进一步补充。

3.1. 低氧胁迫下鱼类的行为变化

水体低氧会对鱼类的行为产生负面影响,鱼在低氧条件下的行为因种类、饲养条件以及溶解氧的水平等而有所不同。首先大部分鱼类会因为缺氧而减少运动,降低消耗,随之游泳能力和反应速度降低,生长和摄食减缓,一些鱼类甚至出现了通过改变鱼群结构来减少最低需氧量的行为(见表1)。

当水体中氧浓度逐渐低于正常水平时,鱼类的生长速度开始减缓、呼吸频率发生改变。此时大部分鱼类没有表现出急于逃离缺氧环境的行为,它们会保持静止,以节省面对缺氧条件的能量需求[14]。随着溶解氧水平继续降低,鱼类出现“浮头”[15],如阿氏翼甲鲇(*Pterygoplichthys anisitsi*),它们在中午时停留在河底,在晚上和清晨更频繁地探索上层水。白天缺氧时活动减少节省了能量消耗,表现出的间歇通

气可能是一种适应策略,以最小化通气成本[16]。虽然有浮出水面换气的行为,但是也会受到水面捕食者的限制,它们会表现出逃避捕食者的行为,例如以不规律的周期和速度浮出水面,以减少与捕食者接触,对自身安全进行保障[17]。

Table 1. Behavior of different fish species after hypoxia

表 1. 低氧后不同鱼类的行为

物种	低氧后行为
红鳍东方鲀(<i>Takifugu rubripes</i>)	活动减弱,出现浮头现象[15]
阿氏翼甲鲇(<i>Pterygoplichthys anisitsi</i>)	呼吸暂停最小化通气成本[16]
鳊鱼(<i>Parabramis pekinensis</i>)	游泳速度下降[18]
中华倒刺鲃(<i>Spinibarbus sinensis</i>)	游泳速度下降[18]
金灰色鲮鱼(<i>Liza aurata</i>)	对外界刺激反应速率降低[19]
普氏仿石鲈(<i>Haemulon plumieri</i>)	发生惊吓反应可能性降低[20]
黄条鲷(<i>Seriola lalandi</i>)	张大嘴作快速圆周运动[21]
虹鳟(<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	表观消化率降低[22]
罗非鱼(<i>Oreochromis mossambicus</i>)	摄食降低,生长减缓[23]
大西洋鲑鱼(<i>Salmo salar</i>)	利用常氧时间高效摄食[24]
大西洋鲱鱼(<i>Clupea harengus</i>)	种群个体间距增加[25]
斑马鱼(<i>Danio rerio</i>)	增加胸鳍等身体运动,增加泵血[26]
滑皮银汉鱼(<i>Leuresthes tenuis</i>)	保持潮湿发育环境,成年极少需要氧气[27]
毛鳞鱼(<i>Mallotus villosus</i>)	保持潮湿发育环境,成年极少需要氧气[27]

游泳速度是衡量鱼类有氧运动能力重要指标,它与觅食、洄游,逃避捕食等活动关系密切。研究表明,鳊鱼(*Parabramis pekinensis*)、中华倒刺鲃(*Spinibarbus sinensis*)的游泳速度会随着氧气含量的下降而降低[18]。实际上,不光游泳速度,金灰色鲮鱼(*Liza aurata*),对外界环境刺激的反应速率也会随着氧气水平降低而变得迟缓[19]。普氏仿石鲈(*Haemulon plumieri*)对逃避捕食者的“惊吓反应”发生可能性也随之降低[20]。黄条鲷(*Seriola lalandi*)低氧时会张大嘴快速地作圆周运动。但随着溶解氧升高,这种行为又逐渐减弱到恢复正常[21]。这些持续的行为障碍对鱼类生存产生了深远的影响。

低氧对鱼类的影响不光体现在能量供应上,对食物的消化,利用也会受到影响。研究表明虹鳟鱼(*Oncorhynchus mykiss*)在缺氧时对蛋白质、脂质、碳水化合物和能量的表观消化率降低,这可能是生长速率受损的关键原因[22]。罗非鱼(*Oreochromis mossambicus*)经过缺氧处理后,也表现出吃的饲料更少,体重增加也更慢等现象[23],而大西洋鲑鱼虽然在不同缺氧水平下食欲被不同程度抑制,但是适应能力却越来越强,越来越能够利用常氧时间提高摄食效率等[24]。

缺氧还会影响鱼群结构和种群行为,低氧条件会迫使鱼群中个体间距增加,以此来获取更优质的氧气条件。在对大西洋鲱鱼(*Clupea harengus*)的种群进行低氧胁迫实验时,发现个体间距增加,可能是由于缺氧的条件行为反射,这种行为可以缓解个体呼吸窘迫,从而降低种群总体所需氧量[25]。

以往的研究更多倾向研究成体鱼类对低氧的适应,然而鱼类在幼体时期也会对低氧环境产生变化或适应,发生一系列特有的运动行为或方法来保障个体发育。斑马鱼(*Danio rerio*)幼年时期会增加胸鳍和身体运动、鳃和鳃盖运动、以及颊泵血等应对氧气匮乏的环境[26]。滑皮银汉鱼(*Leuresthes tenuis*)和毛鳞鱼

(*Mallotus villosus*)甚至进化出了更独特的技能,它们成年后在沙中产卵,并使其保持潮湿,幼体发育过程中被埋很长时间。仅生命早期阶段需要氧气,成年阶段似乎不需要气体交换[27]。

鱼类特定行为与不同的神经活动模式联系起来,将有助于识别潜在的低氧适应分子机制。解读行为、基因和通路之间的关系,分析在缺氧刺激下产生强大的行为反应原因是破获鱼类低氧适应行为的关键所在。

3.2. 低氧胁迫后鱼类生理结构和代谢变化

低氧胁迫会引起鱼类生理和代谢的变化,严重时还会造成机体损伤。大量的研究发现,低氧条件下,鱼类的鳃、血管、肝脏等组织形态结构发生了显著改变,供能的代谢途径也变得高效,并通过升高酶活力和加快激素生成,来保障正常生命活动。

对于大多数鱼类而言,鳃是主要的呼吸器官,同时具有摄取食物、排泄氨氮等代谢废物、调节渗透压等生理机能。在常氧条件下,鳃具有典型的结构,由一排排平行的细丝构成。缺氧时,鳃的规则结构排布开始混乱,血管腔缩小,薄片扭曲,上皮细胞肿胀。这时大部分鱼类会设法提高呼吸效率,鲫鱼(*C. auratus*)能够改变鱼鳍的形态,以增加呼吸表面积,并排泄葡萄糖发酵产物乙醇和二氧化碳,避免乳酸中毒[28]。卵形鲳鲹(*Trachinotus ovatus*)会使鳃小片细胞表面舒张和增生,空隙在缺氧时完全被细胞团填充,增加其与水接触部分的表面积,同时毛细血管中的血细胞数量也显著增加[29]。幼鱼的应对措施与成鱼也基本相似,在四指马鲛(*Eleutheronema tetradactylum*)幼鱼受到低氧胁迫后,也出现了鳃组织器官上皮细胞肿胀凸起、以及部分上皮细胞破裂,由扁平状变为梭形或三角形,鳃丝末端充血肿胀,血细胞数量增多,以及血管收缩等病理现象[30]。机体受损程度往往由低氧胁迫的程度决定,当鱼类长期处于缺氧环境,通常会给器官和组织带来不可逆的损伤。肝脏是鱼体内是体积最大的腺体,在毒素代谢、血液循环和机体免疫等活动中起着重要作用。卵形鲳鲹肝脏在低氧后出现了空洞和组织结构的破坏,并同时伴有线粒体数量减少,肝细胞坏死等不可逆的现象。这些损伤会随着低氧胁迫的时长而变得越来越严重[31]。在长时间缺氧条件下,鱼类也会借助其他器官辅助呼吸。鳞头鱼(*Lepidocephalus macrochir*)和高鳍虾虎鱼(*Pterogobius zacalles*)依靠皮肤、肠道、口腔粘膜和其他器官来协助气体交换[32]。在有限资源内获取更多氧气,是自然选择让鱼类进化的表现。

除此之外,不同地理区域生活的鱼类也有自己适应低氧的措施,在浅层水中,氧气水平在一天中的变化范围很大,所以这里生活的鱼类往往具有广泛的耐低氧能力。区别于南方水温条件,一般北方养殖鱼类都需要适应寒冷,寒冷时更需要高氧水平保持机体正常运转,氧气水平不能达到标准时,这就使许多鱼类不得不自身产生变化应对低氧环境。如鲤科鱼相较其他品种适应能力更强,可以从完全缺氧到高氧的区间内生存[33]。这也是鲤科鱼类占据北方市场经久不衰的原因。

长期生活在缺氧条件下的鱼代谢率也会发生改变,趋向是降低代谢,主要表现在流向大脑和心脏的血流量变化以及高效能量产生方式变化。研究显示,缺氧的鱼类肝细胞会迅速减少以响应急性缺氧的氧消耗。鲫鱼(*C. auratus*)在低氧胁迫后,NKA酶活力显著升高,这可能是因为有氧代谢转化为无氧代谢,体内生成乳酸量产量急剧增多,NKA酶能将过多的乳酸转化为乙醇,同时保持正常的离子稳态,保障生命活动。促红细胞生成素(Epo)是一种糖蛋白激素,可控制红细胞生成,帮助血氧结合,有报道显示鱼类注射Epo可以刺激红细胞的产生,以应对缺氧条件[34]。慢性缺氧后,鲤鱼(*C. carpio*)血清中的睾丸激素,雌二醇和三碘甲状腺原氨酸水平显著降低。这些激素变化与雄性和雌性鲤鱼的性腺发育,产卵成功率,精子活力,受精成功率,孵化率和幼虫存活率降低有关。鱼类的内分泌和生殖障碍受到环境的干扰可能是一个普遍的问题。缺氧会干扰内分泌功能,从而降低总体生殖成功率,进而影响配子质量和发生,性成熟,繁殖力,孵化和幼虫的生存能力等[35]。那么通过代谢水平的变化将为判断鱼类是否产生合格的子

代, 父母本是否健康提供条件依据。如何通过研究低氧环境下鱼类代谢水平变化与环境之间的联系、是否产生可影响后代遗传的机体变化等来揭示低氧与代谢之间的关系, 将为鱼类抗逆育种提供一定的实践基础。

3.3. 低氧胁迫下鱼类的分子应答机制

水体含氧量经常会有大幅度的波动, 这样多变的生活环境使鱼类在自然选择的进化过程中形成特定的分子应答机制以适应缺氧环境。鱼类对低氧的适应是一个复杂的过程, 可能由许多基因控制, 为了了解鱼类低氧适应的分子调控机制, 在缺氧条件下分析差异表达变化的基因将是一种有效的方法。

鱼类会通过上调或者下调低氧相关的代谢通路或者一些关键低氧基因表达量来适应溶解氧浓度的改变, 并以此维持内环境的稳定性[36]。低氧诱导因子(HIF-1 α)被公认是在低氧环境中机体行使重要功能的转录调节因子, 由 α 和 β 亚基构成, 参与血管的生成、各种器官的代谢、细胞生成与凋亡等。

在低氧条件下, HIF-1 α 降解过程受到抑制, 细胞质内 HIF-1 α 蛋白水平升高, 与 HIF-1 β 结合后进入细胞核, 激活靶基因的表达, 调整细胞的状态使其适应低氧胁迫。HIF-1 α 已经在多种鱼类中有报道, 包括虹鳟[37]、斑马鱼(*Danio rerio*) [38]、暗纹东方鲀(*Takifugu obscurus*) [39]、青鳉(*Oryzias latipes*) [40]、鳊鱼[41]、鲫鱼[42]、草鱼[43]等。

越来越多的研究为了解鱼类对低氧的适应策略做出了贡献, 转录组学证明了鱼类不同基因应对低氧胁迫存在表达差异, 一些基因的表达量上下调会使机体产生相应变化以此适应低氧的外部条件(见表 2)。从组织或器官的变化, 到代谢和通路的调节, 鱼类差异基因适应低氧反应的证据都有助于补充结果, 以便更好地了解鱼类灵活地应对低氧压力的机制。

Table 2. Omics studies of hypoxia in different fish tissues

表 2. 不同鱼类组织缺氧下的组学研究

鱼类	基因	研究组织及方法
虹鳟(<i>Oncorhynchus mykiss</i>)	HIF-1 α	肝细胞, 转录组[26] [37]
暗纹东方鲀(<i>Takifugu obscurus</i>)	EPO	肝, 代谢组[38] [39] [44]
青鳉(<i>Oryzias latipes</i>)	TERE	肝细胞, 生殖细胞, 转录组[40]
鳊鱼(<i>Aristichthys nobilis</i>)	HIF-1 α	鳃, 肾, 脑等组织, 转录组[41]
鲫鱼(<i>Carassius auratus</i>)	iNOS	鳃, 转录组[42]
草鱼(<i>Ctenopharyngodon idellus</i>)	CITED1	心, 肾, 肝, 转录组[43]
红鳍东方鲀(<i>Takifugur ubripes</i>)	ALDOA	脑, 转录组[15]
泥鳅(<i>Misgurnus anguillicaudatus</i>)	Loxl2b	肠道, 转录组[45]
大西洋鲑鱼(<i>Salmo salar</i>)	VEGF	卵黄囊, 转录组[46]
橙斑石斑鱼(<i>Epinephelus coioides</i>)	VEGF	肝, 转录组[47]
梭鲈(<i>Sander lucioperca</i>)	HO1	鳃, 脑, 肝, 肾, 转录组[48]
斑马鱼(<i>Danio rerio</i>)	FoxO4	胚胎成纤维细胞, 转录组[49]
团头鲂(<i>Megalobrama amblycephala</i>)	IGFBP-1	胚胎及成体各组织, 转录组[50]
鳊鱼(<i>Aristichthys nobilis</i>)	GLUT1	鳃, 血清, 肝, 转录组[51]

在暗纹东方鲀中,低氧条件使 EPO 表达上调,诱导大脑和肝脏的红细胞及毛细血管生成变快,使其血氧携带能力得到改善[44]。红鳍东方鲀则通过促进糖酵解、脂肪酸 β 氧化和氨基酸代谢来积极调节代谢途径的变化,以节省能量供应[15]。有研究报道,在急性缺氧条件下,在泥鳅(*Misgurnus anguillicaudatus*)中发现 Lox12b 基因下调表达,增加了泥鳅血管生成,提高其本身厌氧代谢能力,还对肺的发育起了重要的作用,从而延长了泥鳅在缺氧条件下的生存时间[45]。调节血管生成主要由血管内皮生长因子 vascular endothelial growth factor (VEGF)基因调控,它可增强血管增殖以增加氧气供应。在其启动子区域内含有 HRE,使缺氧诱导转录因子发挥作用并开始产生反应。在橙斑石斑鱼(*Epinephelus coioides*)和大西洋鲑鱼(*Salmo salar*)中,缺氧可以增强 VEGF 表达,从而增加氧气输送[46] [47]。研究还发现烯醇化酶(ENO1)基因在软体动物蛤蚧缺氧条件下表达量显著上调,它的上调表达会促进无氧代谢占据主导地位并减少机体耗氧量[52]。此基因也存在于鱼类体内,基因表达量上下调以及作用目前还未有研究报道,但推测可能会对鱼类也产生影响,具体还需要实验进行证明。

研究表明,鱼类 HO1 基因在低氧刺激下上调表达,其能够为细胞提供保护作用。如梭鲈(*Sander lucioperca*)通过调节气体交换、能量代谢、物质循环等过程,来保护机体免受氧化应激损伤,减缓细胞凋亡具有重要作用[48]。对于在结构上具有保守的 FHD 和 TAD 结构域的 FoxO4 基因,在斑马鱼低氧时也参与调节了包括细胞增殖,凋亡和免疫等生物过程。不同的是,已有报道证明在缺氧条件下,斑马鱼体内 FoxO4 不仅可以被 HIF-1 α 上调,也可以通过负反馈调节 HIF-1 α ,以此来应对多变的氧环境[49]。

鱼类在不同发育时期应对低氧环境也会有所不同,当团头鲂(*Megalobrama amblycephala*)胚胎处于低氧条件下时,胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (IGFBP-1)表达量显著升高,它是一种缺氧诱导的蛋白,调节脊椎动物生长发育,过量表达时团头鲂生长和发育速率显著降低[50]。

低氧胁迫往往使多条通路被激活,通路之间又相互关联调节,构成低氧调控的分子网络,在埃及塘鳢(*Clarias fuscus*)中发现缺氧时 IKK 基因表达量增加,已知 IKK 表达受到 NF- κ B 通路调节,IKK 又对氧气的水平感知敏感,表明可能存在一种分子机制,即 NF- κ B 通路介导的反应与缺氧条件具有关联性[53]。由此可判断,NF- κ B 通路在调节缺氧应激抵抗的基因中起重要作用。先前的研究中也指出,NF- κ B 信号通路参与软体动物中贝类对细菌感染和缺氧应激的先天免疫应答,包括菲律宾蛤仔(*Ruditapes philippinarum*)、文蛤(*Meretrix meretrix*)、太平洋牡蛎(*Crassostrea gigas*)和杂色鲍(*Haliotis diversicolor*)等[54],因此,HIF 和 NF- κ B 信号通路是关于缺氧基因变化的重点关注对象,而对这些通路上基因的研究将成为破译生物对缺氧应激条件的响应机制的重要线索。值得一提的是,在以往研究中发现,在大脑中表现出与常氧状态下差异的基因相对较少。推测鱼类在缺氧应激期间,大脑可能会优先获得氧气和能量的供应。

为了降低缺氧带来的损失,产业上对具有更高耐缺氧性的鱼类需求增加。因此必须确定鱼类耐缺氧和适应的机制。通过比较转录组测序和组学分析,利用生物信息学方法,可以构建鱼类缺氧适应和耐受的基因调控网络,并鉴定关键基因,利用基因功能分析方法阐明关键基因的功能,筛选与缺氧适应和耐受相关的分子标记。基于这些数据,对改善和开发耐缺氧性更高的鱼类品种提供帮助。

3.4. 低氧胁迫表观遗传变化

基因表观遗传调控也是鱼类应对低氧的方法之一,DNA 或组蛋白的共价修饰和 microRNA 的表达是主要的表观遗传机制。在真核细胞中,DNA 的动态共价修饰和组蛋白的非结构化 N 端尾改变后,染色质结构发生变化,从而调节基因表达形成表观遗传调控。

表观遗传强调基因、产物和表型之间的联系,环境和内源性刺激通过分子表观遗传学机制整合,以调节基因组基因表达,从而在更高水平的生物组织中形成生理表型。鱼类通过表型可塑性,经过长时间

或重复的低氧压力后会导致表型反应的变化，从而优化生理性能，这使它们能够在快速变化的环境中生存。这种调节可以在个体发生过程中发生，并在代际之间传播。研究表明，当青鳉(*Oryzias latipes*)暴露于缺氧时会触发精子甲基化的表观遗传变化，通过 EHMT5 介导的组蛋白修饰改变与精子发生和基因沉默相关的基因和蛋白质的表达，导致精子活力和数量的减少[55]。且这些与缺氧相关的基因具有相同的甲基化模式，在遗传的子代中也一直受到影响。

在斑马鱼(*Danio rerio*)胚胎发育过程中，miR-462/miR-731 簇是 HIF-1 α 转录因子的靶标，具有重要的生理功能，在低氧条件下被显著诱导，不仅与斑马鱼的器官发生和胚胎发育密切，而且相关数据表明其通过靶向下游基因在调节细胞存活中有重要作用[56]，是鱼类细胞适应缺氧应激的重要信号传导中间体。

往往在缺氧的初始阶段，表观遗传介导的潜在适应过程开始激活，随后进行转录和翻译抑制，以降低能量成本，节省氧气的使用。长期缺氧极大地激活了金鱼(*Carassius auratus*)的分子氧感应，机体会优先考虑氧气输送保障存活，而耗能高的转录和翻译则会受到表观遗传抑制[57]。

由此可见，缺氧表观遗传变化是一种复杂的机制，它因各种因素而变化，包括氧气水平、低氧持续时间、缺氧类型、组织和细胞特异性反应以及缺氧依赖性和非依赖性蛋白质合成等。这些因素和组蛋白修饰构成表观遗传的“钥匙”，通过与低氧应答相关基因启动子区亲和性的改变，最终改变基因的表达水平。

4. 对养殖行业产值提升的建议和启发

根据联合国粮食及农业组织(FAO)的数据，全球有超过 10 亿人依靠鱼类等水产动物为身体补充蛋白。单从国内来看，过去几十年间，水产养殖一直是拉动中国农业经济增长的支柱产业。为乡村地域创造就业机会，增加收入[58]。随着生物技术的发展，如何利用现代科学提高水产养殖产量，完善渔业和渔业管理的信息化管理，成为了近年的研究热点。各种组学方法被用于水产生物缺氧分子机制的研究，例如，通过使用定量 RT-PCR (qRT-PCR)对鱼类特定基因的检测来证实某一基因确实参与调控，转录组研究转录水平变化，以及使用双向荧光差异凝胶电泳等蛋白质组学手段，利用蛋白质的等电点和分子量的差异来分离蛋白质混合物，确认缺氧表达蛋白的差异。环境胁迫诱发的生物现象多变复杂，伴随着 miRNA、基因和蛋白质表达的复杂调控。多组学方法可以避免单一组学的不全面结论，更精准详细的解释低氧胁迫下鱼类的响应机制。但是，使用多组学对经历缺氧的鱼类的反应机制的研究少之又少，这在一定程度上阻碍了对鱼类缺氧的响应机制全面解读。

未来，在充分的了解鱼类耐低氧的分子机制的基础上，可以通过选育高耐低氧的亲本鱼种进行遗传改良和杂交育种，以提高苗种的遗传潜力和品质；通过优化养殖水体的溶氧水平，以降低低氧胁迫对鱼类的影响；通过研究相关基因和蛋白质的表达和调控，解读鱼类在低氧环境下的变化机制，再应用基因敲除或修饰等生物工程技术，改造鱼类的基因组，增强其对低氧环境的适应性，培育具有更强低氧适应性的鱼种，提高水产养殖的产量和效益。

5. 结论

不论什么物种，应对低氧胁迫的核心目的是恢复氧稳态。为了实现这一目标，触发了涉及基因表达调节变化以及蛋白质稳定性和功能的协调反应，这会影响到能量相关过程的许多方面。为了维持正常的身体活动，鱼类对急性缺氧产生自发反应，通过激活分解代谢途径产生更多能量，减少生物合成以减少能量消耗，并从有氧代谢途径转变为厌氧代谢途径。进化出辅助呼吸器官，改变生理构造，减少摄食行为，增大种群间距，上下调基因表达量，调节自身激素释放以及相应的表观遗传变化来适应低氧环境。本文系统地总结了鱼类在低氧胁迫下的适应性策略，尤其是在分子水平解析了鱼类对低氧胁迫的应答机制，

为系统深入了解鱼类耐低氧的分子机制提供了参考资料。

基金项目

本论文由国家海水鱼产业技术体系项目(CARS-47)、大连市重点领域创新团队项目(2021RT07)及大连海洋大学科技创新团队项目(B202102)资助。

参考文献

- [1] 周剑, 李强, 周波, 等. 夏季持续高温天气特色淡水鱼养殖应对策略[J]. 四川农业科技, 2023(2): 66-69.
- [2] 关长涛, 王琳, 徐永江. 我国海水鱼类养殖产业现状与未来绿色高质量发展思考(上)[J]. 科学养鱼, 2020(7): 1-3.
- [3] Schmidtko, S., Stramma, L. and Visbeck, M. (2017) Decline in Global Oceanic Oxygen Content during the Past Five Decades. *Nature*, **542**, 335-339. <https://doi.org/10.1038/nature21399>
- [4] Jassby, A.D., *et al.* (2002) "Book-Review" Coastal Hypoxia: Consequences for Living Resources and Ecosystems. *Limnology and Oceanography*, **47**, 1269.
- [5] Thomas, Y., Flye-Sainte-Marie, J., Chabot, D., *et al.* (2018) Effects of Hypoxia on Metabolic Functions in Marine Organisms: Observed Patterns and Modelling Assumptions within the Context of Dynamic Energy Budget (DEB) Theory. *Journal of Sea Research*, **143**, 231-242. <https://doi.org/10.1016/j.seares.2018.05.001>
- [6] Liu, X.Q., Li, N., Feng, C.X., *et al.* (2019) Lethal Effect of Total Dissolved Gas-Supersaturated Water with Suspended Sediment on River Sturgeon (*Acipenser dabryanus*). *Scientific Reports*, **9**, Article No. 13373. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49800-y>
- [7] Abdel-Tawwab, M., Monier, M.N., *et al.* (2019) Fish Response to Hypoxia Stress: Growth, Physiological, and Immunological Biomarkers. *Fish Physiology and Biochemistry*, **45**, 997-1013. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00614-9>
- [8] Vaquer-Sunyer, R. and Duarte, C.M. (2008) Thresholds of Hypoxia for Marine Biodiversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **105**, 15452-15457. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803833105>
- [9] Rosenberg, R., Hellman, B. and Johansson, B. (1991) Hypoxic Tolerance of Marine Benthic Fauna. *Marine Ecology Progress Series*, **79**, 127-131. <https://doi.org/10.3354/meps079127>
- [10] Xiao, W.H. (2015) The Hypoxia Signaling Pathway and Hypoxic Adaptation in Fishes. *Science China (Life Sciences)*, **58**, 148-155. <https://doi.org/10.1007/s11427-015-4801-z>
- [11] 赵永丽. 花斑裸鲤低氧胁迫转录组学及其主要差异基因表达调控研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2018.
- [12] 王维政, 曾泽乾, 黄建盛, 等. 低氧胁迫对军曹鱼幼鱼抗氧化、免疫能力及能量代谢的影响[J]. 广东海洋大学学报, 2020, 40(5): 12-18.
- [13] Chen, F.J., Ling, X.D., *et al.* (2022) Hypoxia-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Gills of Scaleless Carp (*Gymnocypris przewalskii*). *Fish Physiology and Biochemistry*, **48**, 911-924. <https://doi.org/10.1007/s10695-022-01091-3>
- [14] Wu, R.S.S. (2002) Hypoxia: From Molecular Responses to Ecosystem Responses. *Marine Pollution Bulletin*, **45**, 35-45. [https://doi.org/10.1016/S0025-326X\(02\)00061-9](https://doi.org/10.1016/S0025-326X(02)00061-9)
- [15] Shang, F.Q., Lu, Y., *et al.* (2022) Transcriptome Analysis Identifies Key Metabolic Changes in the Brain of *Takifugu rubripes* in Response to Chronic Hypoxia. *Genes*, **13**, Article No. 1347. <https://doi.org/10.3390/genes13081347>
- [16] da Cruz, A.L., da Silva, H.R., *et al.* (2013) Air-Breathing Behavior and Physiological Responses to Hypoxia and Air Exposure in the Air-Breathing Loricariid Fish, *Pterygoplichthys Anisitsi*. *Fish Physiology and Biochemistry*, **39**, 243-256. <https://doi.org/10.1007/s10695-012-9695-0>
- [17] Kramer, D.L. (1987) Dissolved Oxygen and Fish Behavior. *Environmental Biology of Fishes*, **18**, 81-92. <https://doi.org/10.1007/BF00002597>
- [18] 赵文文, 曹振东, 付世建. 溶氧水平对鳊鱼、中华倒刺鲃幼鱼游泳能力的影响[J]. 水生生物学报, 2013, 37(2): 314-320.
- [19] Lefrançois, C., Shingles, A. and Domenici, P. (2005) The Effect of Hypoxia on Locomotor Performance and Behaviour during Escape in *Liza aurata*. *Journal of Fish Biology*, **67**, 1711-1729. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8649.2005.00884.x>
- [20] Sánchez-García, M.A., Zottoli, S.J. and Roberson, L.M. (2019) Hypoxia Has a Lasting Effect on Fast-Startle Behavior

- of the Tropical Fish *Haemulon plumieri*. *The Biological Bulletin*, **237**, 48-62. <https://doi.org/10.1086/704337>
- [21] Bowyer, J.N., Booth, M.A., Qin, J.G., *et al.* (2014) Temperature and Dissolved Oxygen Influence Growth and Digestive Enzyme Activities of Yellowtail Kingfish *Seriola lalandi* (Valenciennes, 1833). *Aquaculture Research*, **45**, 2010-2020. <https://doi.org/10.1111/are.12146>
- [22] Magnoni, L.J., Eding, E., Leguen, I., *et al.* (2018) Hypoxia, but Not an Electrolyte-Imbalanced Diet, Reduces Feed Intake, Growth and Oxygen Consumption in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Scientific Reports*, **8**, Article No. 4965. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23352-z>
- [23] Lv, H.-B., Ma, Y.-Y., Hu, C.-T., *et al.* (2020) The Individual and Combined Effects of Hypoxia and High-Fat Diet Feeding on Nutrient Composition and Flesh Quality in Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Food Chemistry*, **343**, Article ID: 128479.
- [24] Remen, M., Oppedal, F., Torgersen, T., *et al.* (2011) Effects of Cyclic Environmental Hypoxia on Physiology and Feed Intake of Post-Smolt Atlantic Salmon: Initial Responses and Acclimation. *Aquaculture*, **326-329**, 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2011.11.036>
- [25] Domenici, P., Ferrari, R.S., Steffensen, J.F. and Batty, R.S. (2002) The Effect of Progressive Hypoxia on School Structure and Dynamics in Atlantic Herring *Clupea harengus*. *Proceedings Biological Sciences*, **269**, 2103-2111. <https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2107>
- [26] Erickstad, M., Hale, L.A., Chalasani, S.H. and Groisman, A. (2015) A Microfluidic System for Studying the Behavior of Zebrafish Larvae under Acute Hypoxia. *Lab on a Chip*, **15**, 857-866. <https://doi.org/10.1039/C4LC00717D>
- [27] Martin, K.L.M. (1995) Time and Tide Wait for No Fish: Intertidal Fishes out of Water. *Environmental Biology of Fishes*, **44**, 165-181. <https://doi.org/10.1007/BF00005914>
- [28] Genz, J., Jyde, M.B., Svendsen, J.C., *et al.* (2013) Excess Post-Hypoxic Oxygen Consumption Is Independent from Lactate Accumulation in Two Cyprinid Fishes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, **165**, 54-60. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2013.02.002>
- [29] 陈世喜, 王鹏飞, 区又君, 等. 急性和慢性低氧胁迫对卵形鲳鲹鳃器官的影响[J]. 南方水产科学, 2017, 13(1): 124-130.
- [30] 林欣, 区又君, 温久福, 等. 急性低氧胁迫对四指马鲛幼鱼鳃和肝组织损伤的影响[J]. 渔业研究, 2023, 45(1): 14-22.
- [31] 陈世喜, 王鹏飞, 区又君, 等. 急性和慢性低氧胁迫对卵形鲳鲹幼鱼肝组织损伤和抗氧化的影响[J]. 动物学杂志, 2016, 51(6): 1049-1058.
- [32] Lize, S., Baosuo, L., Bo, L., *et al.* (2021) Transcriptome Analysis of Gills Provides Insights into Translation Changes under Hypoxic Stress and Reoxygenation in Golden Pompano, *Trachinotus ovatus* (Linnaeus 1758). *Frontiers in Marine Science*, **8**, Article ID: 763622.
- [33] Lushchak, V.I. and Bagnyukova, T.V. (2006) Effects of Different Environmental Oxygen Levels on Free Radical Processes in Fish. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, **144**, 283-289. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2006.02.014>
- [34] Tagliatalata, R. and Della Corte, F. (1997) Human and Recombinant Erythropoietin Stimulate Erythropoiesis in the Goldfish *Carassius auratus*. *European Journal of Histochemistry: EJH*, **41**, 301-304.
- [35] Wu, R.S.S., Zhou, B.S., Randall, D.J., *et al.* (2003) Aquatic Hypoxia Is an Endocrine Disruptor and Impairs Fish Reproduction. *Environmental Science & Technology: ES&T*, **37**, 1137-1141. <https://doi.org/10.1021/es0258327>
- [36] 杨二军, 杨林桐, 王维政, 等. 军曹鱼响应低氧胁迫转录组 SNP 位点鉴定及其功能注释分析[J]. 海洋学报, 2022, 44(1): 113-124.
- [37] Soitamo, A.J., Rabergh, C.M., Gassmann, M., *et al.* (2001) Characterization of a Hypoxia-Inducible Factor (HIF-1 α) from Rainbow Trout. Accumulation of Protein Occurs at Normal Venous Oxygen Tension. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 19699-19705. <https://doi.org/10.1074/jbc.M009057200>
- [38] David, G., Justin, J., Bernd, P., *et al.* (2015) Genome-Wide Mapping of Hif-1 α Binding Sites in Zebrafish. *BMC Genomics*, **16**, Article No. 923. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2169-x>
- [39] Xu, J., Yu, X., Ye, H., Gao, S., *et al.* (2022) Comparative Metabolomics and Proteomics Reveal *Vibrio parahaemolyticus* Targets Hypoxia-Related Signaling Pathways of *Takifugu obscurus*. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 825358. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.825358>
- [40] Richard, Y., Eric, C., Richard, K., *et al.* (2006) Hypoxia Induces Telomerase Reverse Transcriptase (TERT) Gene Expression in Non-Tumor Fish Tissues *in Vivo*: The Marine Medaka (*Oryzias melastigma*) Model. *BMC Molecular Biology*, **7**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2199-7-27>
- [41] Lin, Y., Miao, L.-H., Liu, B., *et al.* (2021) Molecular Cloning and Functional Characterization of the Hypox-

- ia-Inducible Factor-1 α in Bighead Carp (*Aristichthys nobilis*). *Fish Physiology and Biochemistry*, **47**, 351-364. <https://doi.org/10.1007/s10695-020-00917-2>
- [42] Sollid, J., Rissanen, E., *et al.* (2006) HIF-1 α and iNOS Levels in Crucian Carp Gills during Hypoxia-Induced Transformation. *Journal of Comparative Physiology B, Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology*, **176**, 359-369. <https://doi.org/10.1007/s00360-005-0059-2>
- [43] Ng, P.K.S., Yu, R.M.K., Kwong, T.F.N., *et al.* (2010) Transcriptional Regulation and Functional Implication of the Grass Carp CITED1 (GcCITED1) in the Negative Regulation of HIF-1. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, **42**, 1544-1552. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.06.007>
- [44] 李欣茹. 低氧胁迫对暗纹东方鲀能量代谢、血液指标及基因表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京师范大学, 2018.
- [45] Sun, B., Gao, J., Yang, L.J., *et al.* (2022) Depletion of LOXL2 Improves Respiratory Capacity: From Air-Breathing Fish to Mammal under Hypoxia. *International Journal of Biological Macromolecules*, **209**, 563-575. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.04.040>
- [46] Vuori, K.A.M., Soitamo, A., Vuorinen, P.J., *et al.* (2004) Baltic Salmon (*Salmo salar*) Yolk-Sac Fry Mortality Is Associated with Disturbances in the Function of Hypoxia-Inducible Transcription Factor (HIF-1 α) and Consecutive Gene Expression. *Aquatic Toxicology*, **68**, 301-313. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2004.03.019>
- [47] Yu, R.M.K., Ng, P.K.S., Tan, T., *et al.* (2008) Enhancement of Hypoxia-Induced Gene Expression in Fish Liver by the Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) Ligand, Benzo[a]pyrene (BaP). *Aquatic Toxicology*, **90**, 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2008.09.004>
- [48] 吉宇丹, 孙志鹏, 吕伟华, 等. 梭鲈 Ho1 基因的克隆及其低氧胁迫下表达分析[J]. 南方水产科学, 2023, 19(2): 98-106.
- [49] Shi, L.L., *et al.* (2023) Deletion of the FoxO4 Gene Increases Hypoxia Tolerance in Zebrafish. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 8942. <https://doi.org/10.3390/ijms24108942>
- [50] Tian, Y.-M., Chen, J., Tao, Y., *et al.* (2014) Molecular Cloning and Function Analysis of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1a in Blunt Snout Bream (*Megalobrama amblycephala*). *Zoological Research*, **35**, 300-306.
- [51] Sun, S., Wu, Y., Yu, H., *et al.* (2019) Serum Biochemistry, Liver Histology and Transcriptome Profiling of Bighead Carp *Aristichthys nobilis* Following Different Dietary Protein Levels. *Fish and Shellfish Immunology*, **86**, 832-839. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.12.028>
- [52] Pancholi, V. (2001) Multifunctional Alpha-Enolase: Its Role in Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **58**, 902-920. <https://doi.org/10.1007/PL00000910>
- [53] Jan, K., Donata, S., Magdalena, G., *et al.* (2021) Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF- κ B Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 10701. <https://doi.org/10.3390/ijms221910701>
- [54] Nie, H.T., Wang, H.M., Jiang, K.Y. and Yan, X.W. (2020) Transcriptome Analysis Reveals Differential Immune Related Genes Expression in *Ruditapes philippinarum* under Hypoxia Stress: Potential HIF and NF- κ B Crosstalk in Immune Responses in Clam. *BMC Genomics*, **21**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6734-6>
- [55] Wang, S.Y., Lau, K., Lai, K.-P., *et al.* (2016) Hypoxia Causes Transgenerational Impairments in Reproduction of Fish. *Nature Communications*, **7**, Article No. 12114. <https://doi.org/10.1038/ncomms12114>
- [56] Huang, C.-X., Chen, N., Wu, X.-J., *et al.* (2015) The Zebrafish MiR-462/MiR-731 Cluster Is Induced under Hypoxic Stress via Hypoxia-Inducible Factor 1 α and Functions in Cellular Adaptations. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, **29**, 4901-4913. <https://doi.org/10.1096/fj.14-267104>
- [57] Elie, F.M., Melissa, G., *et al.* (2022) Epigenetic and Post-Transcriptional Repression Support Metabolic Suppression in Chronically Hypoxic Goldfish. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 5576. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09374-8>
- [58] Li, X., Li, J., Wang, Y., *et al.* (2011) Aquaculture Industry in China: Current State, Challenges, and Outlook. *Reviews in Fisheries Science*, **19**, 187-200. <https://doi.org/10.1080/10641262.2011.573597>