

# Effect of Dissolved Oxygen on Physiological Functions and Mechanism in Fish

Yudong Jia<sup>1,2\*</sup>, Jiawei Wang<sup>1</sup>, Juan Li<sup>1</sup>, Yuntao Gao<sup>1</sup>, Changtao Guan<sup>1,2</sup>, Bin Huang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology, Qingdao Shandong

Email: \*jiayd@ysfri.ac.cn

Received: Jan. 10<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jan. 28<sup>th</sup>, 2020; published: Feb. 4<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Oxygen is a necessary environmental factor for the survival of aerobic organisms and involved in regulating various life activities during life cycle in vertebrate. Fish is an important aquatic animal, dissolved oxygen significantly affects physiological processes including breathing, swimming, growth performance and metabolism. This review mainly focuses on investigate physiological, biochemical and oxidative stress response of fish under different dissolved oxygen concentration, hypoxia tolerance and acclimatization mechanism. These results contribute to provide technical supporting for the development of high-efficiency fish culture technology, and open a door theoretical basis for the breeding of new cultured fish species resistant to hypoxia.

## Keywords

Dissolved Oxygen, Stress, Physiology and Biochemistry, Antioxidant Mechanism

# 溶解氧对鱼类生理功能影响及调控机制

贾玉东<sup>1,2\*</sup>, 王嘉伟<sup>1</sup>, 李娟<sup>1</sup>, 高云涛<sup>1</sup>, 关长涛<sup>1,2</sup>, 黄滨<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国水产科学院黄海水产研究所, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛海洋科学与技术试点国家实验室, 山东 青岛

Email: \*jiayd@ysfri.ac.cn

收稿日期: 2020年1月10日; 录用日期: 2020年1月28日; 发布日期: 2020年2月4日

## 摘要

氧气作为需氧生物生存的必要条件, 参与生命体各项生命活动, 鱼类作为重要的水生生物, 水体溶解氧

\*通讯作者。

含量显著影响其呼吸、运动、生长、代谢等生理过程。本文通过对不同溶解氧条件下鱼类的生理生化指标、氧化应激、低氧适应以及低氧应答机制的论述分析,探索鱼类低氧适应和耐低氧机制,为鱼类高效养殖技术的研发提供技术支撑,同时也为鱼类耐低氧新品种的选育提供理论依据。

## 关键词

溶解氧, 胁迫应激, 生理生化, 应答机制

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

氧气作为需氧生物生存的必要条件之一,是保障各项生命活动正常有序进行关键环境因子。在空气中氧浓度为20%~21%,氧饱和度为90%~100%,氧饱和度低于90%的称为低氧(Hypoxia),高于100%的称为高氧(Hyperoxia) [1]。氧浓度和饱和度变化会影响动物的生长发育和繁殖,同时在氧环境变化过程中,机体会通过调节自身的代谢水平,使生理代谢与所在氧环境达到一个新的内在稳态平衡,来适应环境的改变。

溶解在水环境中的分子态氧称为溶解氧(Dissolved Oxygen, DO),是水生物获得氧气的主要来源,同时水体中溶解氧交换十分缓慢,随着养殖的规模和密度的扩大,普通的空气充气法有可能满足不了养殖鱼类对溶解氧的需求,溶解氧已逐渐成为水产养殖的重要限制性因素。养殖鱼类处于缺氧状态,会导致其生长减慢甚至死亡。为防止此种现象的发生,一般情况下都会注意向养殖水体充气以避免养殖水体溶解氧过低。近些年亦有通过充液态氧的方式来提高养殖水体中的溶解氧,但这又会使养殖水体的溶解氧处于过饱和状态,同样会对养殖鱼类生理健康状态造成影响。除人为干预之外,很多自然因素也会导致养殖水体中溶解氧的剧烈变化,例如温度,昼夜节律和季节变化,水体富营养化。一些研究学者认为随着城市化进程加速发展,全球变暖也会导致水体溶解氧的变化,甚至愈演愈烈。因此在应对水环境溶解氧的变化过程中,鱼类逐渐形成了不同的应对策略和应答机制[2],通过一系列生理和行为变化适应氧环境的改变。

## 2. 溶解氧对鱼类影响研究进展

### 2.1. 溶解氧水平的定义

氧在水体中的溶解度只有同体积空气的3%,且受多种因素影响,具有较大的波动性,部分学者认为,低氧(hypoxia)是指水环境溶解氧的浓度低于2 mg/L,低于此浓度会影响到鱼类的生存。由于鱼的种类、大小、规格、生理状态、营养状况等不同,所以对低氧的耐受程度不同,甚至同一机体的不同组织对低氧的耐受能力也不一样。因此,用统一的数值定义低氧浓度并不适用,故而另一种定义是:当水体溶解氧高于某个临界值(Critical oxygen level, Col),水生生物的耗氧率不再随着溶解氧的下降而变化,例如斑节对虾(*Penaeus monodon*)的Col为4 mg/L,中华绒螯蟹(*Eriocheir sinensis*)的Col范围为1.92~3.47 mg/L [3]。也有学者认为低氧应该定义为对生物体的行为或者生理变化有显著影响的溶解氧水平。水中溶解氧的改变,显著影响水生生物的代谢,目前溶解氧对鱼类影响的研究主要集中在生理水平上。鱼类受到低氧或高氧胁迫后,会产生各种生理反应,虽然胁迫消除后机体会产生补偿现象,但仍影响其生长发育,严重

可导致死亡[4]。

## 2.2. 溶解氧对鱼类摄食以及生长的影响

在水产养殖中,溶解氧是影响鱼类生长的重要因素。通常情况下,适宜的溶解氧环境中,鱼类摄食量大,饲料转化率高,鱼类生长较快。如果养殖水体中溶解氧低于正常水平时,鱼类的摄食将会减少甚至停止,从而导致生长速度的减缓、停止生长或死亡。一般认为,过饱和溶解氧条件下,摄食率以及饲料转化率增强。罗非鱼在 7.0 mg/L 的溶解氧条件下生长显著高于 4.5 mg/L 的溶解氧水平[5]。苏柯等(2004)利用封闭式循环养殖系统,将水体中的溶解氧含量设置为 10 mg/L,发现大菱鲂在此条件下生长速度快,饵料利用率高。水体溶解氧过低能明显限制鱼体的摄食活动,摄食时间减少,甚至完全不摄食。Pichavan 等(2000)等研究发现,大菱鲂(*Scophthalmus maximus*)幼鱼在 3.5 mg/L 的溶解氧水平下摄食量减半,当氧含量继续下降时则完全停止摄食[6]。Filho 等(2005)发现鲤鱼(*Leporinus elongates*)在不同溶氧条件下饲养 28 d 后,1.92 mg/L 处理组的增重率和饲料利用率都显著性低于 6.94 mg/L 处理组[7]。

## 2.3. 溶解氧对鱼类行为及呼吸的影响

水体中溶解氧水平过低时,鱼类的行为变化往往发生在生理反应之前。当水体中溶解氧饱和度低于 35%~55%时,大多数鱼类会主动逃离低氧区域,增大呼吸频率,增加呼吸幅度,以提高对溶解氧变化的适应。同时,在溶解氧降低到某一临界值后,进行水面呼吸也是鱼类应对低氧的常见行为。一般情况下,水中的溶解氧维持在 4.0 mg/L 及以上时,不会影响鱼类的正常生活以及机体的生长发育,但长期低氧胁迫仍会对水生动物造成严重的损伤。鱼类通过游动到溶解氧丰富区域、降低活动量及增加水面呼吸,甚至改变呼吸频率来适应溶解氧的变化。徐贺等(2016)研究发现,在低氧条件下,鱼类会游动到水体表面外,行动受到限制,活跃度降低[8]。在 3 mg/L (40%饱和溶解氧)条件下,鳊鱼的临界游泳速度也会显著下降,游泳能力减弱[9]。鱼类的自发运动在低氧环境下会显著减少,这种措施既可以降低鱼类对氧的需求,也可以避免无氧代谢乳酸的大量堆积,从而延长自身的生存时间,减少食物的摄入,减低运动量,进一步减低代谢来适应低氧胁迫。

鳃是鱼类重要呼吸器官。研究表明,鲫鱼(*Carassius auratus*)等鱼类能够通过改变鳃的形状和结构,增大呼吸表面积来应对低氧环境[10]。长期的低氧环境会对鱼类的呼吸器官结构产生影响,如柱状鳃丝转化为片状突起或鳃小片数量增加,以增大呼吸表面积。长期生活在低氧环境下的黄鳝,其鳃组织明显退化,利用口腔和鼻孔直接呼吸空气中的氧,同时利用皮肤、鳃和泄殖孔进行辅助呼吸。

## 2.4. 溶解氧对鱼类繁育以及胚胎发育的影响

水体中溶解氧过低对鱼类的繁育,受精卵以及胚胎的发育产生显著影响。Landry 等(2007)在 1.34 mg/L 的氧浓度下饲喂底鳉(*Fundulus grandis*)1 个月后,检测发现其体内的雄性激素和雌性激素的含量均显著下降,繁殖能力显著降低。鱼类胚胎发育过程对溶解氧的变化特别敏感,对水体中的低浓度溶解氧耐受能力较差[11]。Diez 和 Davenport (1990)分别在溶氧饱和度为 20%和 50%的状态下培养小点猫鲨(*Scyliorhinus canicula*)的胚胎,21 d 后,溶氧饱和度为 20%小点猫鲨的胚胎全部死亡,而溶氧饱和度 50%条件并没有发现胚胎死亡现象。在施氏鲟低氧胁迫研究中也发现了类似结果[12]。鲤鱼胚胎正常发育的水体溶解氧水平为 6.28 mg/L~6.75 mg/L,若水体溶解氧小于 5.01 mg/L,孵化率显著降低[13]。因此,水体溶解氧水平对鱼类的繁育、胚胎的存活率及正常发育有至关重要的影响。

## 2.5. 溶解氧对鱼类生理生化的影响

当鱼类受到外界应激胁迫,均会引起体内激素、血细胞生理和生化指标变化。因此,鱼类血液指标

可以用来评价鱼类的生理和病理变化情况, 反应鱼类的营养状态、健康状况以及对环境的适应性[14]。Gao 等(2007)等利用红细胞和白细胞的表面积及体积来区分不同泥鳅的多倍体倍性[15]。Ni 等(2014)等利用红细胞和血红蛋白的变化来检测养殖密度和低氧胁迫对史氏鲟的影响[16]。鲫鱼可以通过增加红细胞数量和提高血红蛋白的氧气结合能力来适应低氧环境[17]。在低氧条件下, 罗汉鱼的红细胞数量、白细胞数量、血细胞压积和血红蛋白浓度显著升高[18]。

### 3. 鱼类应对溶解氧变化的适应调控机制

#### 3.1. 溶解氧对鱼类抗氧化系统的影响

氧化应激(Oxidation stress)是指机体在内外环境中存在有害刺激(比如药物、高温、低氧等)的条件下, 体内产生活性氮自由基(Reactive Nitrogen Species, RNS)和活性氧自由基(Reactive Oxidative Species, ROS)引起细胞和组织的生理和病理反应[19]。在低氧胁迫状态下, 鱼类红细胞数量以及血红素与氧的结合能力增加, 对氧的输送能力提高, 以保障鱼体代谢所需的氧供应, 同时血细胞比容和白细胞数量显著提高, 抵抗缺氧所造成的损伤[20]。由于可利用的氧的含量不足, 机体的氧化磷酸化反应受到显著抑制, 超氧阴离子( $O_2^-$ ), 过氧化氢( $H_2O_2$ ), 羟基(-OH)等活性自由基的含量大幅度提高, 生物体受到胁迫, 影响鱼类的生理代谢过程, 为降低 ROS 引起的损伤, 鱼类抗氧化酶防御系统随之启动, 通过超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutases, SOD), 过氧化氢酶(Catalases, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH)清除超氧阴离子自由基和过氧化氢来维持内稳态平衡。SOD 能够清除有危害性的活性氧, 通过催化歧化作用将过氧化物自由基转变成过氧化氢和氧。鲤(*Cyprinus carpio*)的肝脏、脑和鳃等组织中的 SOD 酶活性在低氧条件下显著增加[21]。CAT 能够催化  $H_2O_2$  发生歧化反应( $2H_2O_2 = O_2 + 2H_2O$ ), 防止  $H_2O_2$  在铁螯合物作用下与  $O_2$  反应生成对生物体危害更大的-OH, 同时也能清除超氧阴离子, 同时可消除 SOD 作用下生成的  $H_2O_2$ , 与 SOD 共同组成一套活性氧清除酶系统, 以清除机体内活性氧自由基。研究发现大多数鱼类在低氧胁迫环境条件下, 其 SOD 和 CAT 活性显著提高[22]。抗氧化剂谷胱甘肽以两种形式存在于生物体内: 双硫化型(G-S-S-G)和硫醇还原型(G-SH), 正常生理条件下, 谷胱甘肽主要以还原型 G-SH 为主。G-SH 在谷胱甘肽过氧化物酶 GSH-Px 的作用下还原细胞内产生的自由基和  $H_2O_2$ , 同时自己被氧化为 GSSG; 随后, GSSG 在谷胱甘肽还原酶(GR)的催化下生成 G-SH。G-SH 中含有非常活泼的巯基(-SH), 易被超氧阴离子、过氧化物、 $H_2O_2$  等氧化脱氢, 从而清除体内的自由基, 同时还能保护并修复酶分子中-SH, 保护酶的活性[23]。在低氧条件下, 血浆皮质醇的浓度显著上升, 复氧后也会降低至正常水平, 如果再次给予低氧刺激, 皮质醇也会再次升高, 因此用于评价鱼类应激[24]。在斑点叉尾鲟、大菱鲆和卵形鲳鲷等多种鱼中发现此种现象[25]。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)是自由基作用于脂质发生脂质过氧化反应的终产物, 因此 MDA 含量常用来反映机体氧化损伤和细胞损害[26]。

#### 3.2. 鱼类低氧应答分子调控机制的研究进展

鱼类的低氧应答机制是鱼类低氧适应的一种重要的适应措施。鱼类对低氧的适应一般可分为长期适应和急性应激反应。低氧诱导因子(Hypoxia-induce factors, HIF)是维持生物体内氧稳态平衡重要环境因子, 此外通过刺激和特异性抑制 PHD (脯氨酸羟化酶, HIF-prolyl hydroxylase)酶活性可以稳定 HIF [27], 证明了 HIF 和 PHD 是动物体适应低氧环境的重要调控因子。

##### 3.2.1. 低氧诱导因子(HIF)

低氧诱导因子(HIF)是动物维持体内氧稳态平衡的核心转录因子, 首先在哺乳动物的低氧调控过程中被发现, 被证实是低氧信号传导途径中最为关键的因子[28]。HIF 是由对氧敏感的  $\alpha$  亚基(HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$

和 HIF-3 $\alpha$ )和对氧不敏感的  $\beta$  亚基(HIF-1 $\beta$ )形成的异源二聚体, HIF-1 $\alpha$  决定 HIF-1 的活性水平。

由于低氧诱导因子 HIF- $\alpha$  在信号传导中起关键作用, 对低氧诱导因子的调控研究成为目前主要研究方向。低氧诱导因子的调控研究主要为转录和翻译后。目前对 HIF- $\alpha$  的主要研究进展发生于其翻译后的调控研究, 转录水平的调控报道较少。Rius (2008)发现 NF- $\kappa$ B 可以诱导 HIF-1 $\alpha$  的转录表达, 进而在先天免疫和炎症反应中发挥作用[29]。HIF 同时参与氧气传感、氧气运输、血管生成、新陈代谢变化和红细胞生成等过程中的基因表达。HIF 基因在低氧信号传到中的重要作用已在一些鱼类中得到阐明。急性低氧能增强 HIF-1 $\alpha$  在河鲈(*Perca fluviatilis*)脑和肝中的表达, 但慢性低氧在其肌肉中无明显差异。而在印度鲶(*Clarias batrachus*)上, 急性低氧导致其 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  在脑、肝和肾中的表达增加, 慢性低氧导致 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  在脾和肌肉中的表达增加[30]。另外, 在某些斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus*)中, HIF- $\alpha$ m RNA 的表达水平先减少后增加[31]。

### 3.2.2. 脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)

脯氨酸羟化酶(PHD)作为细胞氧气水平的直接感受器, 是低氧应激的重要调控因子, 它有三个成员组成: PHD1, PHD2 和 PHD3, 受 HIF-1 $\alpha$  蛋白的调控[32]。其中 PHD2 是 HIF-1 $\alpha$  的关键调控因子[33], 起主要作用利用氧分子作为底物对低氧诱导因子进行羟化。羟化后的低氧诱导因子被 pVHL (Von Hippel-Lindau)识别并结合 VBC (VHL, Elongin B, Elongin C) E3 泛素连接酶复合体, 导致低氧诱导因子降解[34]。目前, 一些鱼类的 PHD 基因序列已经有了相关报道, 如大西洋鲑(*Salmo salar*), 斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus*), 尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)和斑马鱼(*Danio rerio*)。尽管对鱼类 PHD 蛋白的功能知之较少, 但一般认为, 它们可能跟其他物种的 PHD 蛋白类似, 对 HIF- $\alpha$  蛋白的稳定性起重要调控作用。

### 3.2.3. 天冬氨酸羟化酶(HIF-1 asparaginyl hydroxylase, FIH-1)

FIH-1 与 PHD 功能类似, 它通过对 HIF- $\alpha$  的羟化, 而是阻碍一些转录激活因子与 HIF- $\alpha$  蛋白的结合, 从而抑制 HIF- $\alpha$  的活性[35]。在斑马鱼和斑点叉尾鲷上, FIH-1 蛋白被鉴定和报道。

### 3.2.4. pVHL 蛋白(Von Hippel-Lindau)

pVHL 蛋白是 VBC 泛素连接酶复合体的主要成员, 与 E3 泛素连接酶结合, 间接调控 HIF- $\alpha$  活性[36]。在常氧条件下, 它与羟化后的 HIF- $\alpha$  结合, 引起 HIF- $\alpha$  的蛋白酶体降解, 在低氧信号的调控中起重要作用。目前对斑马鱼 VHL 基因的功能已有了较为清楚的了解。与哺乳动物类似, VHL 突变纯合体导致胚胎致死。

低氧应激条件下, 鱼类代谢相关的基因有葡萄糖转运子 GLUTs (Glucose transporters)表达, 在草鱼的肾脏中已被证实[37], 在大西洋鲑(*Gadus morhua*)的鳃中 GLUT1 mRNA 被表达发现[38]。而控制鱼红细胞生成的红细胞生成素(Erythropoietin, EPO), 在河豚(*Takifugu rubripes*)中第一个被克隆[39]。在其他鱼类的肾脏中也有被发现。在对青石斑鱼、鲑鱼的研究中发现, 鱼类新生血管生成的基因 VEGF 在低氧条件下表达, 增强氧气供应[40]。

## 4. 结语

溶解氧是重要生态环境因子, 在水产养殖和生态环境保护过程中, 起关键性调控作用。

陆基工厂化和深远海网箱、围栏养殖作为目前海水鱼类的主要养殖模式, 近几年发展迅速, 在工厂化高密度养殖模式下, 水产品的健康养殖、高效产出与溶解氧控制密不可分; 在开放海域深远海网箱、围栏养殖模式下, 溶解氧也作为十分重要的生态环境参数, 对鱼类生长、发育、繁育、存活等方面影响巨大。鱼类的耐低氧能力很大程度上决定了其产量与品质, 在不同的溶解氧水平下, 鱼体的呼吸、生长、代谢存在显著差异。因此, 通过对鱼类低氧适应和耐低氧机制的研究, 将丰富鱼类低氧胁迫研究内容,

为鱼类应激消减调控提供理论依据,同时也为养殖鱼类安全生产和抗逆分子育种提供有效技术支撑。

## 基金项目

科技部国家重点研发计划——蓝色粮仓科技创新专项(2019YFD0900904),山东省重大科技创新工程项目(2018SDKJ0303-4; 2018YFJH0703),中国水产科学研究院基本科研业务费资助(2020TD51)和国家海水鱼产业技术体系(CARS-47)。

## 参考文献

- [1] 杨明阳. 低氧和高氧对斑马鱼胚胎心血管发育的影响[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2017.
- [2] 王慧娟. 低氧对团头鲂生理生化指标及低氧应答基因表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中农业大学, 2015.
- [3] Zou, E.M. and Du, N.S. (1993) The Effects of Acute on the Respiration Rate of the Chinese Crab *Eriocheir sinensis*. *Zoological Research*, No. 4, 327-334.
- [4] 王万良, 王建银, 周建设, 曾本和, 张驰, 潘瑛子, 牟振波. 饥饿和恢复投喂对亚东鲑幼鱼的补偿生长[J]. 水产科学, 2018, 37(1): 100-104.
- [5] 陈德举, 强俊, 陶易凡, 包景文, 朱昊俊, 胡乐佳, 徐跑. 不同溶氧水平对吉富罗非鱼幼鱼生长、血液生化、脂肪酸组成及其抗海豚链球菌病的影响[J]. 淡水渔业, 2019, 49(4): 83-89.
- [6] Pichavant, K., Person-Le-Ruyet, J., Le-Bayon, N., *et al.* (2000) Effects of Hypoxia on Growth and Metabolism of Juvenile Turbot. *Aquaculture*, **188**, 103-114. [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(00\)00316-1](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(00)00316-1)
- [7] Filho, D.W., Torres, M.A., Zaniboni-Filho, E., *et al.* (2005) Effect of Different Oxygen Tensions on Weight Gain, Feed Conversion, and Antioxidant Status in Piapara, *Leporinus elongatus* (Valenciennes, 1847). *Aquaculture*, **244**, 349-357. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2004.11.024>
- [8] 徐贺, 陈秀梅, 王桂芹, 等. 低氧胁迫在水产养殖中的研究进展[J]. 饲料工业, 2016, 37(2): 33-37.
- [9] 王健伟. 低氧对鳊鱼幼鱼临界游泳和匀加速游泳能力的影响及其生化机制[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆师范大学, 2015.
- [10] Hedges, K.J. and Abrahams, M.V. (2005) The Response of Atlantic Cod, *Gadus morhua*, to Progressive Hypoxia: Fish Swimming Speed and Physiological Stress. *Oceanography and Marine Biology*, **147**, 1403-1412. <https://doi.org/10.1007/s00227-005-0003-8>
- [11] Matey, V., Richards, J.G., Wang, Y., *et al.* (2008) The Effect of Hypoxia on Gill Morphology and Ionoregulatory Status in the Lake Qinghai Scaleless Carp, *Gymnocypris przewalskii*. *Journal of Experimental Biology*, **211**, 1063. <https://doi.org/10.1242/jeb.010181>
- [12] 谢先中, 陈友明, 冉光鑫, 杨斌, 王永树. 温度和溶氧对施氏鲟胚胎发育及氧化 - 抗氧化生化指标影响的研究[J]. 安徽农学通报, 2018, 24(14): 73-74.
- [13] 陈媛媛, 邢娟娟, 吕彬彬. 鲤鱼胚胎发育与温度和溶氧的关系[J]. 陕西水利, 2012(1): 117-118.
- [14] Fazio, F. (2019) Fish Hematology Analysis as an Important Tool of Aquaculture: A Review. *Aquaculture*, **500**, 237-242. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.10.030>
- [15] Gao, Z., Wang, W., Abbas, K., *et al.* (2007) Haematological Characterization of Loach *Misgurnus anguillicaudatus*: Comparison among Diploid, Triploid and Tetraploid Specimens. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, **147**, 1001-1008. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.03.006>
- [16] Ni, M., Wen, H., Li, J., *et al.* (2014) The Physiological Performance and Immune Responses of Juvenile Amur Sturgeon (*Acipenser schrenckii*) to Stocking Density and Hypoxia Stress. *Fish and Shellfish Immunology*, **36**, 325-335. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2013.12.002>
- [17] Roesner, A., Mitz, S.A., Hankeln, T., *et al.* (2008) Globins and Hypoxia Adaptation in the Goldfish, *Carassius auratus*. *The FEBS Journal*, **275**, 3633-3643. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06508.x>
- [18] Pakanit, K. and Wichitta, K. (2011) Hematological and Biochemical Responses of the Flowerhorn Fish to Hypoxia. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, **10**, 2631-2638.
- [19] Nikinmaa, M. (2001) Haemoglobin Function in Vertebrates: Evolutionary Changes in Cellular Regulation in Hypoxia. *Respiration Physiology*, **128**, 317-329. [https://doi.org/10.1016/S0034-5687\(01\)00309-7](https://doi.org/10.1016/S0034-5687(01)00309-7)
- [20] 边云飞. 氧化应激与心血管疾病[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012.
- [21] 张曦, 付世建, 彭姜岚, 曹振东. 急性低氧对鲫鱼幼鱼血液基础指标的影响[J]. 重庆师范大学学报(自然科学版),

- 2011, 28(4): 19-22.
- [22] Zhong, X., Wang, D., Zhang, Y., *et al.* (2009) Identification and Characterization of Hypoxia-Induced Genes in *Carassius auratus* Blastulae Embryonic Cells Using Suppression Subtractive Hybridization. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*, **152**, 161-170. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2008.10.013>
- [23] Mukherjee, J., Moniruzzaman, M., Chakraborty, S.B., *et al.* (2017) Towards a Physiological Response of Fishes under Variable Environmental Conditions: An Approach through Neural Network. *Ecological Indicators*, **78**, 381-394. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2017.03.038>
- [24] 周艳玲. 谷胱甘肽对黄颡鱼生长性能和抗氧化功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中农业大学, 2018.
- [25] McKenzie, D.J. (2019) Measuring Cortisol to Evaluate Stress in Fishes. *Journal of Fish Biology*, **94**, 539-539. <https://doi.org/10.1111/jfb.13947>
- [26] 区又君, 范春燕, 李加儿, 于娜, 苏慧. 急性低氧胁迫对卵形鲳鲹选育群体血液生化指标的影响[J]. 海洋学报(中文版), 2014, 36(4): 126-131.
- [27] 孙诗博, 李武, 潘小元, 林鑫, 贺庆芝, 曾怀才. PFOS 对斑马鱼胚胎发育及 SOD、MDA 和 GSH 含量的影响[J]. 实用预防医学, 2015, 22(6): 648-651.
- [28] Myllyharju, J. (2009) HIF Prolyl 4-Hydroxylases and Their Potential as Drug Targets. *Current Pharmaceutical Design*, **15**, 3878-3885. <https://doi.org/10.2174/138161209789649457>
- [29] Waldir, H.C., Felipe, C.D., Nazaré, P.S.M., *et al.* (2019) Oxygen-Dependent Distinct Expression of Hif-1 $\alpha$  Gene in Aerobic and Anaerobic Tissues of the Amazon Oscar, *Astronotus crassipinnis*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, **227**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2018.08.011>
- [30] Rius, J., Guma, M., Schachtrup, C., *et al.* (2008) NF-kappa B Links Innate Immunity to the Hypoxic Response through Transcriptional Regulation of HIF-1 $\alpha$ . *Nature*, **453**, 807-811. <https://doi.org/10.1038/nature06905>
- [31] Mohindra, V., Tripathi, R.K., Singh, R.K., *et al.* (2013) Molecular Characterization and Expression Analysis of Three Hypoxia-Inducible Factor Alpha Subunits, HIF-1 $\alpha$ , -2 $\alpha$  and -3 $\alpha$  in Hypoxia-Tolerant Indian Catfish, *Clarias batrachus* [Linnaeus, 1758]. *Molecular Biology Reports*, **40**, 5805-5815. <https://doi.org/10.1007/s11033-013-2685-1>
- [32] Geng, X., Feng, J., Liu, S., *et al.* (2014) Transcriptional Regulation of Hypoxia Inducible Factors Alpha (HIF-Alpha) and Their Inhibiting Factor (FIH-1) of Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) under Hypoxia. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry & Molecular Biology*, **169**, 38-50. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2013.12.007>
- [33] Anssen, H.L., Haustermans, K.M., Sprong, D., *et al.* (2002) HIF-1 $\alpha$ , Pimonidazole, and Iododeoxyuridine to Estimate Hypoxia and Perfusion in Human Head-and-Neck Tumors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **54**, 1537-1549. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)03935-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)03935-4)
- [34] Bryant, J.D., Brown, M.C., Dobrikov, M.I., *et al.* (2018) Regulation of Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  during Hypoxia by DAP5-Induced Translation of PHD2. *Molecular and Cellular Biology*, **38**, 00647-17. <https://doi.org/10.1128/MCB.00647-17>
- [35] Kaelin, W.G. (2007) Von Hippel-Lindau Disease. *Annual Review of Psychology*, **2**, 145-173. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.2.010506.092049>
- [36] 李宝钧, 王伟伟, 安丽霞. 斑马鱼 E3 泛素连接酶基因的生物信息学分析和 mRNA 表达[J]. 畜牧与饲料科学, 2019, 40(8): 12-16.
- [37] Zhang, Z., Wu, R.S., Mok, H.O., *et al.* (2003) Isolation, Characterization and Expression Analysis of a Hypoxia-Responsive Glucose Transporter Gene from the Grass Carp, *Ctenopharyngodon idellus*. *European Journal of Biochemistry*, **270**, 3010-3017. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03678.x>
- [38] Hall, J.R., Richards, R.C., Mac Cormack, T.J., *et al.* (2005) Cloning of GLUT3 c DNA from Atlantic Cod (*Gadus morhua*) and Expression of GLUT1 and GLUT3 in Response to Hypoxia. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1730**, 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.bbaexp.2005.07.001>
- [39] Paffett-Lugassy, N., Hsia, N., Fraenkel, P.G., *et al.* (2007) Functional Conservation of Erythropoietin Signaling in Zebrafish. *Blood*, **110**, 2718-2726. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-016535>
- [40] Fish, J.E., Cantu, G.M., Dang, L.T., *et al.* (2017) Dynamic Regulation of VEGF-Inducible Genes by an ERK/ERG/p300 Transcriptional Network. *Development*, **144**, 2428-2444. <https://doi.org/10.1242/dev.146050>