高溶氧水对急性缺氧小鼠的保护作用

李安宁[1]，胥亮[1]，陈小庆[1]，熊黎[1]，杨东梅[1]，高鸿[2]，黄毅娜[1*]

（1.四川大学华西公共卫生学院，华西第四医院，四川成都 610041）

（2.四川大学轻工科学与工程学院，四川成都 610065）

摘要：为了研究高溶氧水对急性缺氧小鼠脑组织的保护作用，该研究将 80 只 SPF 级雌性昆明种小鼠随机分为对照组和高溶氧水组，处理 30 d 后随机分为 4 组，每组 10 只，其中三组用于测定常压缺氧实验、亚硝酸钠中毒实验和急性脑缺氧实验的存活时间；剩余 20 只常压缺氧死亡后迅速摘取脑组织，检测其 HIF-1α、VEGF 的含量，HIF-1α、VEGF 及 AMPK 的蛋白相对表达量和 mRNA 水平。与对照组相比，高溶氧水组三种缺氧实验的存活时间均被延长，延长率分别为 6.79%、28.02%、10.83%，该组 HIF-1α（P<0.05）和 VEGF（P<0.01）含量均明显减少，HIF-1α、VEGF 蛋白表达量出现下调（P<0.05），HIF-1α mRNA 水平增加（P<0.01）。研究结果表明，高溶氧水可以在急性缺氧时促进细胞组织通过消耗 HIF-1α 来快速适应缺氧，同时调节 HIF-1α 的转录过程，多向发挥耐缺氧作用。结果表明短期饮用高溶氧水对急性缺氧小鼠的脑组织具有保护作用。

关键词：高溶氧水；小鼠；耐缺氧；缺氧诱导因子-1α；血管内皮生长因子

文章编号：1673-9078(2025)12-20-26 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.12.1263

Protective Effect of Highly Oxygenated Water in Acutely Hypoxic Mice

LI Anning[1], XU Liang[1], CHEN Xiaoqing[1], XIONG Li[1], YANG Dongmei[1], GAO Hong[2], HUANG Yina[1*]

(1.West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

(2.College of Biomass Science and Engineering, Chengdu 610065, China)

Abstract: To investigate the protective effect of highly oxygenated water on the brain tissue of acutely hypoxic mice, a total of 80 SPF female Kunming mice were randomly divided into a control group and a highly oxygenated water group. After 30 days of treatment, the mice were further divided into four groups of 10 mice each for subsequent analysis. Three groups were used to determine the survival time in the atmospheric hypoxia experiment, sodium nitrite poisoning experiment, and acute cerebral hypoxia experiment. Additionally, brain tissue samples from the remaining 20 mice were immediately removed following death as a result of atmospheric pressure hypoxia, to detect the levels of HIF-1α and VEGF, as well as to assess the protein expression and mRNA levels of HIF-1α, VEGF, and AMPK. The results showed that, compared to the control group, the highly oxygenated water group exhibited extended survival times by 6.79%, 28.02%, and 10.83% in the three hypoxia experiments, respectively. Furthermore, the HIF-1α (P<0.05) and VEGF (P<0.01) levels were significantly reduced, the protein expressions of HIF-1α and VEGF were downregulated (P<0.05), and the mRNA level of HIF-1α was significantly increased (P<0.01). These results suggest that the intake of highly oxygenated water can promote the rapid adaptation of cells and tissues to acute hypoxia by depleting HIF-1α levels, regulating its transcription, and exerting a multi-directional hypoxia tolerance effect. In summary, short-term consumption of highly oxygenated

引文格式：

李安宁,胥亮,陈小庆,等.高溶氧水对急性缺氧小鼠的保护作用[J].现代食品科技,2025,41(12):20-26.

LI Anning, XU Liang, CHEN Xiaoqing, et al. Protective effect of highly oxygenated water in acutely hypoxic mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(12): 20-26.

收稿日期：2024-08-26；修回日期：2024-12-08；接受日期：2024-12-10

基金项目：四川省重点领域研发计划项目（22FNCLY0003）

作者简介：李安宁（1998-），女，硕士研究生，研究方向：卫生毒理学，E-mail：1124023517@qq.com

通讯作者：黄毅娜（1976-），女，博士，教授，研究方向：食品营养与功能，E-mail：hyn427@scu.edu.cn

water shows a protective effect on the brain tissue of acutely hypoxic mice.

Key words: highly oxygenated water, mice, anti-hypoxia, HIF-1α, VEGF

缺氧（Hypoxia）是指组织氧气来源减少或不能充分利用氧而导致形态结构、功能代谢异常的病理过程[1]。人体缺氧可能会引发一系列的级联反应，导致自由基的产生、线粒体功能被破坏等[2]。细胞和组织为适应低氧环境而诱导血管生成、铁代谢和糖代谢相关基因表达，以维持细胞增殖和存活，这一过程称为缺氧应激（Hypoxic Stress）。除低氧外，镉、镍、钴等重金属、砷、细菌脂多糖及部分细胞因子也可引起缺氧应激[3]。缺氧应激与肿瘤的生长和转移、心脑血管疾病和神经退行性病变等密切相关[4,5]。

介导缺氧应激的关键分子是缺氧诱导因子 1（Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1），由 HIF-1α 和 HIF-1β 两种亚基组成。在氧饱和时，HIF-1α 亚基被泛素－蛋白酶体水解复合体降解，细胞中含量较低；而缺氧状态下，HIF-1α 亚基降解将受到显著抑制[6,7]。血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）是成人血管发育和血液、淋巴管功能的主要调节因子，在新生血管的形成中有着关键作用。在缺氧调节 VEGF 的信号通路中，HIF-1α 起中枢作用，不仅使 VEGF 的 mRNA 稳定性增加，还能增强其转录活性[8,9]。而丝氨酸 / 苏氨酸激酶 AMP- 激活蛋白激酶复合物（Serine/Threonine Kinase AMP-activated Protein Kinase, AMPK）主要通过参与抵抗能量应激和线粒体损伤、协调自噬等维护线粒体健康并维持细胞稳态[10,11]，当处于缺氧环境时，机体可激活 AMPK-mTOR 信号通路以促进心肌细胞和脑组织修复[12]。

溶氧水是指通过专门的设备和工艺，使饮用水的含氧量高于普通水，达到 20 mg/L 以上[13]。最新的证据表明，通过饮水来摄入氧气可望在某些情况下控制体内氧水平，由于肠上皮水通道蛋白可将溶解氧吸收到循环中[14]；Kwon 等[15]发现，比普通饮用水含有更多氧气的水能够增加大鼠癫痫发作的阈值并预防缺氧导致的神经元损伤，推测可能是含氧水能够诱导大鼠脑组织产生血液内富氧环境并减少氧化应激，但具体机制尚不明晰。病理性的缺氧常采用高压氧或静脉输入高氧液，但这些方法不适用于运动后缺氧、高原环境等日常需氧场景。前述研究结果为口服补氧的可行性提供了理论基础，且口服补氧相对于其他方式具有显著便捷性。此外，目前关于高溶氧水耐缺氧作用的研究仍聚焦于验证其功能性或在某种疾病中的辅助作用，鲜少涉及具体的细胞分子和相关机制。故该研究以高溶氧水为研究对象，利用三种缺氧实验和相关分子通路探讨高溶氧水对昆明种小鼠的耐缺氧作用及分子机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料与试剂

钠石灰，上海纳辉干燥试剂厂；凡士林，天津市致远化学试剂有限公司；亚硝酸钠，上海麦克林生化科技有限公司；BCA 蛋白浓度测定试剂盒，上海碧云天生物技术有限公司；AMPK、HIF-1α、VEGF、β-actin 抗体，艾博抗（上海）贸易有限公司；实时荧光定量 PCR 检测试剂盒，赛默飞世尔科技（中国）有限公司；ELISA 试剂盒，艾博抗（上海）贸易有限公司。

1.2 主要仪器与设备

JPSJ-606L 型溶解氧测定仪，上海仪电科学仪器股份有限公司；YHS-1000 型高溶氧混合机，四川氧之蓝水业有限公司；Multiskan Go 全波长酶标仪，赛默飞世尔科技公司；1658033 蛋白电泳系统，伯乐生命医学产品（上海）有限公司；ChemiDoc XRS+ 化学发光成像系统，伯乐生命医学产品（上海）有限公司；QuantStudio 3 实时荧光定量 PCR 系统，赛默飞世尔科技公司。

1.3 高溶氧水的制备

家兔从肠道吸收氧气的研究表明：胃内应用的含氧水需要超过 45 mg/L 才能将氧气输送到腹腔和门静脉[16]。在一项临床试点研究中，Gruber 等证明饮用含氧水（60 mg/L）会导致氧自由基的瞬时和适度增加，但长期饮用会减弱这种影响且饮用含氧水 28 d 对肝脏、血液和免疫系统均没有影响[17]。故该研究以纯净水和 99.9% 的医用级别氧气为原料，使用高溶氧混合机 YHS-1000 制备了含氧量约为 60 mg/L 的溶氧水，约为普通饮用水（氧含量 6~7 mg/L[18]）的 10 倍。

1.4 实验动物饲养及分组

SPF 级雌性昆明种小鼠，体质量 18~22 g，由北京华阜康生物科技股份有限公司提供，动物合格证号：SCXK（京）2019-0008。饲养于四川大学华西公共卫生学院动物实验中心 SPF 级动物房，动物实验伦理批准号：No. Gwll2024029。实验过程中动物自由摄食和饮用高溶氧水或普通纯净水，12 h 照明 /12 h 黑暗，室

温 20~25 ℃，相对湿度 44%~70%。实验动物经适应性喂养后，随机分为缺氧实验组和缺氧对照组两组，实验组和对照组分别自由饮用高溶氧水和普通纯净水 30 d，每天下午 5 点更换饮水并对其饮水量进行记录，每周称一次体质量。第 31 天进行 3 项缺氧实验（每组 10 只），剩余 20 只常压缺氧死亡后迅速摘取脑组织探究其相关分子变化水平。

1.5 实验方法

1.5.1 常压耐缺氧试验

将小鼠放入装有 5 g 钠石灰的 250 mL 磨口广口瓶内（每瓶 1 只），用涂有适量凡士林的瓶塞盖紧瓶口，立即计时，以呼吸停止为死亡指标，观察并记录小鼠因缺氧而死亡的时间。

1.5.2 亚硝酸钠中毒存活试验

通过腹腔注射给予小鼠亚硝酸钠（200 mg/kg·bw），注射完毕立即计时，观察并记录小鼠死亡的时间。

1.5.3 急性脑缺氧试验

将小鼠逐只断头处死，处死后立即开始计时并记录从断头到张口喘气停止的时间。

1.5.4 ELISA法检测HIF-1α、VEGF的含量

设置标准品孔和样本孔，标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μL，样本孔中加入小鼠脑组织匀浆 50 μL，空白孔不加。标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体（HIF-1α、VEGF）100 μL，用封板膜封住反应孔，37 ℃恒温箱温孵育 60 min。弃去液体后加满洗涤液，洗板 5 次。每孔加入底物 A、B 各 50 μL，37 ℃避光孵育 15 min 后每孔加终止液 50 μL，15 min 内在 450 nm 处测定各孔的 OD 值。以所测标准品的 OD 值为横坐标，标准品的浓度值为纵坐标绘制标准曲线，计算样品的浓度。

1.5.5 Western Blot检测AMPK、HIF-1α、VEGF的蛋白相对表达量

提取小鼠脑组织总蛋白，BCA 法测定蛋白质浓度，煮沸变性 10 min；取 20 μg 蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳后将其转移至 PVDF 膜，5%（φ）脱脂牛奶封闭后加入 AMPK、HIF-1α、VEGF、β-actin 抗体，4 ℃孵育过夜，充分洗涤后加入二抗室温孵育 2 h，曝光显影，采用 image J 软件分析蛋白条带灰度值，以 β-actin 为内参计算蛋白表达水平。

1.5.6 RT-qPCR检测mRNA相对含量

提取小鼠脑组织总 RNA，再将 RNA 逆转录为 cDNA，以 β-actin 为内参，根据试剂盒说明进行 PCR 反应，相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。AMPK 正向引物：5′-GGCACACCCTGGATGAATTA-3′，反向引物：5′-ATTGGGTCGGCTTTGACTT-3′；HIF-1α 正向引物：5′-AGCCCTAGATGGCTTTGTGA-3′，反向引物：5′-TATCGAGGCTGTGTCGACTG-3′；VEGF 正向引物：5′-GCCAGCACATAGAGAGAATGAGC-3′，反向引物：5′-CAAGGCTCACAGTGATTTTCTGG-3′；β-actin 正向引物：5′-AGAGGGAAATCGTGCGTGAC-3′，反向引物：5′-CAATAGTGATGACCTGGCCGT-3′。反应条件：95 ℃预变性 2 min，95 ℃保持 30 s，60 ℃退火 30 s，72 ℃扩增 1 min，40 个循环，72 ℃保持 5 min 后终止反应。

1.5.7 实验数据统计

各个指标数据使用均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。使用 SPSS 25.0 进行统计分析，实验数据满足正态分布且方差齐的要求，采用两独立样本 t 检验，方差不齐则采用 Wilcoxon 秩和检验进行统计分析，使用 GraphPad Prism 8.0.2 绘制统计图。

2 结果与讨论

2.1 高溶氧水对小鼠体质量的影响

摄入高浓度氧带来的第一个担忧可能是氧化应激，有研究表明[19]，过氧化产生的活性氧可以抑制成脂祖细胞的增殖，尽管未观察到细胞凋亡，但由于缺乏组织更新，会导致成熟脂肪细胞肥大，而肥厚性肥胖通常被认为比增生性更有害。活性氧还可以直接抑制呼吸，促进脂质积累。然而在该研究中，高溶氧水和纯水喂养 30 d 后小鼠体质量变化趋势如图 1 所示。显示在实验过程中，两组小鼠的体质量均正常增长，末期实验组（38.94 g）与对照组（39.09 g）的体质量无显著差异（$P>0.05$），表明饮用高溶氧水喂养对小鼠的脂质代谢没有明显的影响。

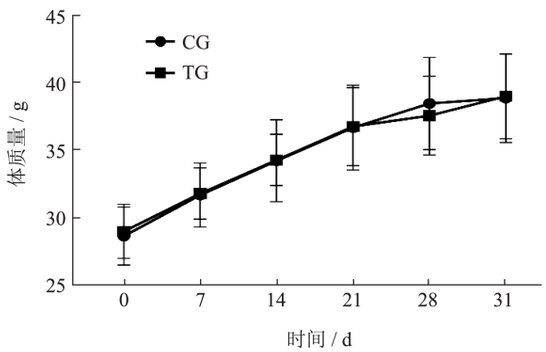

图 1 高溶氧水对小鼠体质量的影响

Fig.1 Effect of highly oxygenated water on body weight in mice (n=30)

注：CG 为对照组，TG 为高溶氧水组。下同。

2.2 高溶氧水对小鼠体质量的影响

越来越多的研究显示[20]，氧化应激与高血糖有着不可分割的联系，而血糖升高伴随着渗透压的增加，同时肾脏对水的重吸收减少导致渗透性利尿，随着水分的丢失，中枢神经系统将提示机体补充水分，最终造成多尿多饮的现象。在该研究中，高溶氧水和纯水喂养 30 d 后小鼠饮水量变化如图 2 所示，虽然变化趋势有所不同，但实验组（46.03 mL）与对照组（44.39 mL）的饮水总量无明显差异（$P>0.05$），表明高溶氧水喂养不影响小鼠的正常饮水。结合体质量变化情况，表明高溶氧水喂养并未导致小鼠出现病理性氧化应激，一定程度上显示了其安全性。

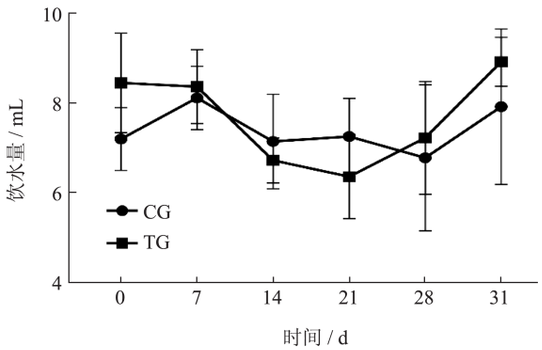

图 2 高溶氧水对小鼠饮水量的影响

Fig.2 Effect of highly oxygenated water on water intake in mice (*n*=30)

2.3 高溶氧水对小鼠缺氧实验存活时间的影响

高溶氧水对小鼠缺氧实验存活时间的影响如表 1 所示，实验组小鼠缺氧实验存活时间较对照组小鼠均明显延长（$P<0.05$），延长率分别为：6.79%、28.02%、10.83%，表明经高溶氧水干预后，小鼠脑组织中的氧储备水平提高，且组织细胞对氧的利用更加充分，所以能显著延长小鼠的存活时间。常压缺氧实验、亚硝酸钠中毒实验和急性脑缺氧实验是研究物质耐缺氧作用的常用实验，其中两项实验阳性即可认为其具有耐缺氧作用[21]，故认为高溶氧水对急性缺氧小鼠具有耐缺氧保护作用。

2.4 高溶氧水对小鼠脑组织中HIF-1α和VEGF含量的影响

高溶氧水对小鼠脑组织中 HIF-1α 和 VEGF 含量的影响如图 3 所示。与对照组相比，高溶氧水组 HIF-1α（$P<0.05$）和 VEGF（$P<0.01$）含量均明显减少，高溶氧水可以促进急性缺氧的组织细胞急剧动员和消耗存量 HIF-1α 和 VEGF 以提供相对富氧环境，导致其含量减少。当脑组织处于缺氧状态时，神经胶质细胞通过分泌 MMP-9 增加血脑屏障中血管内皮细胞的通透性，从而引发脑水肿，而 HIF-1α 可以通过调控 VEGF 来抑制 MMP-9 的表达，从而减轻脑水肿症状[22]。高溶氧水处理后急性缺氧小鼠脑组织中 HIF-1α 和 VEGF 的含量均降低，提示高溶氧水的耐缺氧保护作用可能与改善屏障功能、减轻脑水肿有关。该作用机制与砭贴处理预防急性低压低氧环境中大鼠脑组织损伤的机制类似[23]。

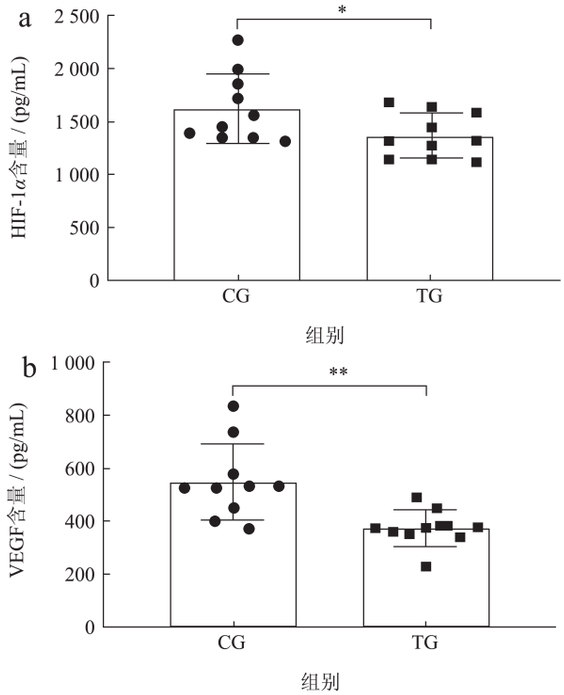

图 3 高溶氧水对小鼠脑组织中 HIF-1α 和 VEGF 含量的影响

Fig.3 Effects of highly oxygenated water on HIF-1α and VEGF content in mouse brain tissues (*n*=10)

注：* 分别表示表示 $P<0.05$；** 与对照组相比 $P<0.01$。

表 1 高溶氧水对小鼠缺氧实验存活时间的影响

Table 1 Effect of highly oxygenated water on survival time of mice hypoxic experiments (*n*=10)

项目	常压耐缺氧试验		亚硝酸钠中毒存活试验		急性脑缺氧试验	
	CG	TG	CG	TG	CG	TG
存活时间/s	1 208.00 ± 62.12	1 296.00 ± 77.59*	993.60 ± 195.10	1 272.00 ± 270.40*	16.50 ± 1.42	18.30 ± 2.21*
延长率/%	—	6.79	—	28.02	—	10.83

注：*、** 分别表示与对照组相比 $P<0.05$、$P<0.01$。

2.5 高溶氧水对小鼠脑组织中AMPK、HIF-1α和VEGF蛋白相对表达量的影响

高溶氧水对小鼠脑组织中AMPK、HIF-1α和VEGF蛋白表达量的影响如图4所示。与对照组相比，高溶氧水组HIF-1α、VEGF蛋白表达量明显下调（$P<0.05$），与ELISA法检测的HIF-1α和VEGF含量的变化情况一致。两组的AMPK蛋白表达量无明显差异（$P>0.05$）。缺氧可以阻断HIF-1α的羟基化，导致HIF-1过表达，HIF-1通过与下游靶基因相结合来调节由缺氧诱导的炎症反应、细胞凋亡、氧化应激等病理过程，从而使细胞组织适应缺氧环境[24]。在该研究中，通过ELISA和Western Blot证实了高溶氧水在小鼠脑组织中发挥耐缺氧作用时加速了HIF-1α的消耗。这与龙胆提取物和自由基清除剂依达拉奉的作用机制类似[25,26]，均是通过抑制HIF-1α信号通路，减少下游促炎因子的表达，同时诱导脑细胞适应缺氧环境，减少脑缺氧对机体造成的损害。

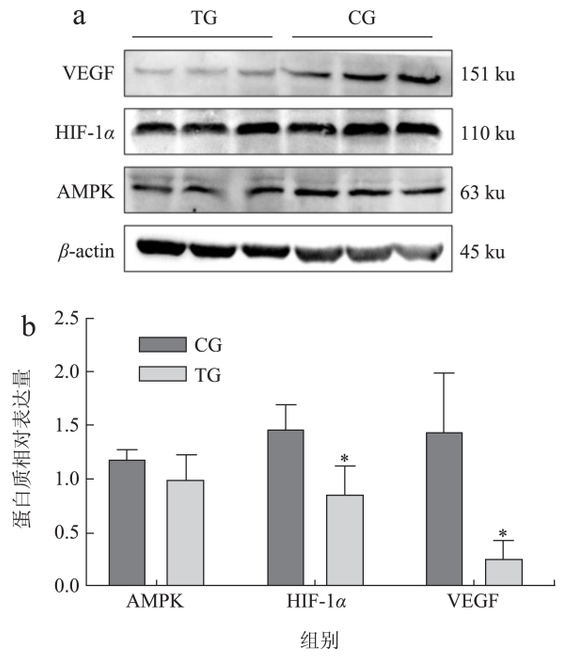

图4 高溶氧水对小鼠脑组织中AMPK、HIF-1α和VEGF蛋白相对表达量的影响

Fig.4 Effects of AMPK, HIF-1α and VEGF protein relative expression in brain tissues of mice with high dissolved oxygen (n=3)

注：* 与对照组相比 $P<0.05$。

2.6 高溶氧水对小鼠脑组织中AMPK、HIF-1α和VEGF mRNA相对含量的影响

高溶氧水对小鼠脑组织中AMPK、HIF-1α和VEGF mRNA水平的影响如图5所示。与对照组相比，高溶氧水组AMPK和VEGF无显著变化（$P>0.05$），但HIF-1α mRNA水平明显升高（$P<0.01$），说明高溶氧水不仅有助于细胞适应，还能激活转录以提供充足的HIF-1α，这和红景天耐缺氧研究的结果具有相似性，然而红景天是通过激活大鼠脑组织中HIF-1α/microRNA210/ISCU1/2（COX10）信号通路来维持线粒体呼吸和下游功能，从而保护大鼠神经元免受低压缺氧诱导的细胞凋亡[27]，高溶氧水是否具有类似的机制还有待研究。结合蛋白相对表达情况，当组织处于低氧应激状态时，高溶氧水能够调节HIF-1α的转录过程以增加其表达量，从而加快促红细胞生成素、糖酵解酶等蛋白产物的生成，促进氧气输送或调节代谢以适应外界的缺氧刺激[28]。HIF与AMPK的激活密切相关，AMPK对能量应激条件下维持能量稳态中有关键作用，但该研究中AMPK的蛋白表达和mRNA水平均未出现明显变化，表明在该实验条件下未激活AMPK及相关通路导致明显的能量紊乱，亦提示高溶氧水喂养30 d对小鼠脑组织的能量平衡和线粒体功能无显著影响[10,11]，进一步验证了其安全性。但高溶氧水是否对能量紊乱有改善作用、对HIF-1α合成、降解过程的影响及是否形成介导低氧信号的通路需要进一步阐明。

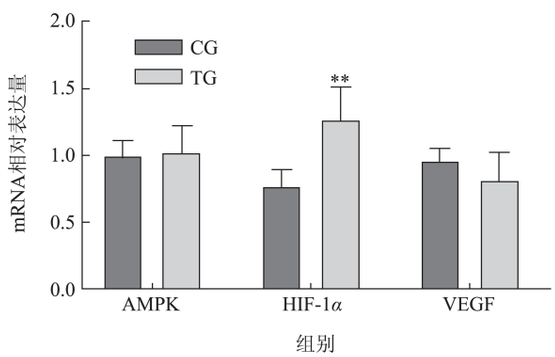

图5 高溶氧水对小鼠脑组织中AMPK、HIF-1α和VEGF mRNA相对含量的影响

Fig.5 Effects of highly oxygenated water on AMPK, HIF-1α, and VEGF mRNA relative content in mouse brain tissues (n=10)

注：** 表示与对照组相比 $P<0.01$。

缺氧与高血糖的发生密切相关，细胞缺氧可导致线粒体功能障碍，从而加剧氧化应激和高血糖。富氧水可通过提高动脉血氧水平，对高血糖诱导的线粒体损伤起到一定的保护作用，这可能是缓解Ⅱ型糖尿病症状的辅助手段[29]。此外，缺氧条件下红细胞的增多可直接或间接引起尿酸增高，其与与痛风、肾结石、慢性肾脏病等有密切关联[30]。Fang等[18]利用动物实验证明，与给予普通水的大鼠相比，给予含氧水的高尿酸血症大鼠的尿酸代谢异常的情况得到显著改善，说

明含氧水是具有高尿酸血症预防作用的饮品。有研究提出通过饮用富氧水不仅能增加胃和十二指肠内的氧浓度，其中的氧气还可以扩散至其他腹部组织为肝门静脉系统的富氧环境提供物质基础[31]，进一步证明了口服补氧的可行性。目前，红景天、人参、黄芪等中药及其提取物已被证实具有治疗缺氧的作用[32]，但由于相关资源稀缺、提取困难等原因导致价格昂贵，难以广泛应用，而高溶氧水可以弥补这一缺陷，提供了一种经济、方便且有效的补氧方式。

3 结论

该研究证明了高溶氧水对急性缺氧小鼠脑组织的保护作用并初步探索了可能机制。根据研究结果，高溶氧水喂养后小鼠的体重和饮水量均无明显变化，表明其未对小鼠的代谢和生长情况造成不良影响。三项缺氧实验结果均为阳性，且与对照组相比，高溶氧水使存活时间明显延长，提示高溶氧水能够显著提高小鼠的耐缺氧能力。高溶氧水组小鼠脑组织中 HIF-1α 和 VEGF 的含量和蛋白相对表达量均明显减少，表明出现急性缺氧时，高溶氧水加速了组织细胞消耗 HIF-1α、VEGF 以维持相对富氧环境。同时，高溶氧水将通过调节 HIF-1α 的转录过程以应对外界缺氧刺激，多方向发挥耐缺氧作用。该研究验证了高溶氧水的耐缺氧作用并探索相关分子机制，为有补氧需求的人群提供了便利，同时为高溶氧水作为食品应用于改善机体缺氧环境提供理论依据。

参考文献

[1] 任新建,崔耀文,陈婷婷,等.红景天苷衍生物的合成及其抗缺氧活性[J].合成化学,2023,31(1):1-13.

[2] WANG X, SUN H, CUI L, et al. Acute high-altitude hypoxia exposure causes neurological deficits via formaldehyde accumulation [J]. CNS Neuroscience & Therapeutics, 2022, 28(8): 1183-1194.

[3] LUO Z, TIAN M, YANG G, et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1): 218.

[4] INFANTINO V, SANTARSIERO A, CONVERTINI P, et al. Cancer cell metabolism in hypoxia: role of HIF-1 as key regulator and therapeutic target [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(11): 5730.

[5] MERELLI A, REPETTO M, LAZAROWSKI A, et al. Hypoxia, oxidative stress, and inflammation: three faces of neurodegenerative diseases [J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2021, 82(s1): S109-S126.

[6] 姚青,李筠,张鹏,等.缺氧诱导因子-1和缺氧诱导因子-2:结构、功能及调节[J].生命科学,2011,23(8):753-761.

[7] PRABHAKAR N R. 2019 nobel prize in physiology or medicine [J]. Physiology (Bethesda), 2020, 35(2): 81-83.

[8] KOCH S, CLAESSON-WELSH L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2012, 2(7): a006502.

[9] WEI H, XU Z, CHEN L, et al. Long non-coding RNA PAARH promotes hepatocellular carcinoma progression and angiogenesis via upregulating HOTTIP and activating HIF-1α/VEGF signaling [J]. Cell Death & Disease, 2022, 13(2): 102.

[10] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2018, 19(2): 121-135.

[11] TREFTS E, SHAW R J. AMPK: Restoring metabolic homeostasis over space and time [J]. Molecular Cell, 2021, 81(18): 3677-3690.

[12] CHUN Y, KIM J. AMPK-mTOR signaling and cellular adaptations in hypoxia [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(18): 9765.

[13] 程坤,蒋建忠,崔政伟,等.静态螺旋切割装置制备富氧水及工艺优化[J].食品与生物技术学报,2019,38(7):147-153.

[14] ZWIAZEK J J, XU H, TAN X, et al. Significance of oxygen transport through aquaporins [J]. Scientific Reports, 2017, 7: 40411.

[15] KWON H H, JUNG S Y, PARK H, et al. Oxygenated water increases seizure threshold in various rodent seizure models [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(22): 14124.

[16] FORTH W, ADAM O. Uptake of oxygen from the intestine--experiments with rabbits [J]. European Journal of Medical Research, 2001, 6(11): 488-492.

[17] GRUBER R, AXMANN S, SCHOENBERG M H. The influence of oxygenated water on the immune status, liver enzymes, and the generation of oxygen radicals: a prospective, randomised, blinded clinical study [J]. Clinical Nutrition, 2005, 24(3): 407-414.

[18] FANG C, TSAI C, SHYONG Y, et al. Effects of highly oxygenated water in a hyperuricemia rat model [J]. Journal of Healthcare Engineering, 2020, 11: 1323270.

[19] CASTRO J P, GRUNE T, SPECKMANN B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction [J]. Biological Chemistry, 2016, 397(8): 709-724.

[20] GONZALEZ P, LOZANO P, ROS G, et al. Hyperglycemia and oxidative stress: an integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(11): 35.

[21] 特殊食品安全监督管理司.市场监管总局 国家卫生健康委 国家中医药局关于发布《允许保健食品声称的保健功能目录 非营养素补充剂(2023年版)》及配套文件的公告[EB/OL].(2023-08-15)[2024-03-01].https://www.samr.gov.cn /zw/zfxxgk/fdzdgknr/tssps/art/2023/art_491d5c9de75e425c8cd0203027af1d93.html.

[22] LEE E, ZHENG M, CRAFT C M, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) are localized in the nucleus of retinal Muller glial cells and modulated by cytokines and oxidative stress [J]. PLOS ONE, 2021,16(7): e0253915.

[23] 李晓雅,吴春花,闫颖洁,等.砭贴预处理对急性低压低氧环境大鼠血清PHD2/HIF-1α水平和脑组织损伤的影响[J].中国针灸,2022,42(11):1278-1284.

[24] WU Y, LI Z, MCDONOUGH M A, et al. Inhibition of the oxygen-sensing asparaginyl hydroxylase factor inhibiting hypoxia-inducible factor: a potential hypoxia response modulating strategy [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 64(11): 7189-7209.

[25] KONG X M, SONG D, LI J, et al. Preliminary verification of the anti-hypoxia mechanism of *Gentiana straminea* Maxim based on UPLC-triple TOF MS/MS and network pharmacology [J]. Complementary Medicine and Therapies, 2022, 22(1): 310.

[26] ZHANG P, LI W, LI L, et al. Treatment with edaravone attenuates ischemic brain injury and inhibits neurogenesis in the subventricular zone of adult rats after focal cerebral ischemia and reperfusion injury [J]. Neuroscience, 2012, 201: 297-306.

[27] WANG X B, HOU Y, LI Q Y, et al. *Rhodiola crenulata* attenuates apoptosis and mitochondrial energy metabolism disorder in rats with hypobaric hypoxia-induced brain injury by regulating the HIF-1α/microRNA 210/ISCU1/2(COX10) signaling pathway [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 241: 111801.

[28] SU T, LIU P, TI X, et al. HIF1α, EGR1 and SP1 co-regulate the erythropoietin receptor expression under hypoxia: An essential role in the growth of non-small cell lung cancer cells [J]. Cell Communication and Signaling, 2019, 17(1): 152.

[29] KHOO J, HAGEMEYER C E, HENSTRIDGE D C, et al. Effects of water stably-enriched with oxygen as a novel method of tissue oxygenation on mitochondrial function, and as adjuvant therapy for type 2 diabetes in a randomized placebo-controlled trial [J]. PLOS ONE, 2021,16(7): 4619.

[30] 卢婷,张翔.高原地区红细胞与血尿酸浓度变化的研究进展[J].临床医学进展,2021,11(4):1460-1464.

[31] NESTLE N, WUNDERLICH A, NÜSSLE-KÜGELE K. *In vivo* observation of oxygen-supersaturated water in the human mouth and stomach [J]. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2004, 22(4): 551-556.

[32] 王维刚,阳志强,李晓琳,等.抗缺氧中药研究进展[J].天然产物研究与开发,2022,34(2):344-357.