

· 综 述 ·

高原鼯鼠低氧适应研究进展

张涓泽¹, 郭松长^{2*}, 都玉蓉³

(1. 青海民族大学 化学化工学院, 中国青海 西宁 810007; 2. 中国科学院 西北高原生物研究所, 中国科学院 高原生物适应与进化重点实验室, 中国青海 西宁 810001; 3. 青海师范大学 生命与地理科学学院, 中国青海 西宁 810008)

摘 要: 高原低氧是青藏高原主要的环境限制因子之一, 高原鼯鼠(*Myospalax baileyi*)是青藏高原特有的地下啮齿类动物, 受到高原低氧和洞穴低氧的双重压力。近年来, 高原鼯鼠低氧适应主要生理特征及低氧适应关键基因越来越为人们所关注。这些研究结果对阐明高原鼯鼠低氧适应机制具有重要意义, 并将对探索人类对低氧环境的适应能力以及人类高原病的防治产生巨大的影响。

关键词: 高原鼯鼠; 低氧适应; 生理特征; 关键基因

中图分类号: Q951+.3

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2015)06-0554-05

Progresses of Hypoxia Adaptation on Plateau Zokor

ZHANG Xu-ze¹, GUO Song-chang^{2*}, DOU Yu-rong³

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Qinghai University for Nationalities, Xining 810007, Qinghai, China; 2. Key Laboratory of A Adaptation and Evolution of Plateau Biota, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, Qinghai, China; 3. School of Life and Geography Science, Qinghai Normal University, Xining 810008, Qinghai, China)

Abstract: Plateau zokor (*Myospalax baileyi*), a subterranean mammals inhabiting on Qinghai-Tibetan Plateau, suffered both high-altitude and subterranean hypoxia. Recently, investigators interested in understanding how plateau zokor adapted hypoxia well, since its physiological characteristics and key genes were expected to be understood. Progresses on physical characteristics and molecular mechanism of plateau zokor are reviewed.

Key words: plateau zokor; hypoxia adaptation; physical characteristics; key genes

(Life Science Research, 2015, 19(6): 554~558)

青藏高原是极为独特的地质和地理单元, 其复杂的气候环境对各种土著生物的分布、种群结构、生存适应、演化模式等产生了深刻的影响, 决定了在该地区生存的生物的类型及其生活方式^[1]。低氧是青藏高原最主要的环境限制性生态因子之一——随着海拔的增高, 大气压力不断下降, 空气中氧分压也不断降低, O₂ 通过扩散进入循环系统变得困难, 造成动物机体缺氧, 进而影响动物机体能量代谢与正常生理行为, 甚至导致组织坏死。高原低氧适应是指动物世居高原面对低氧胁迫, 在高原环境很好地生存繁衍的过程^[2, 3]。动物在演化过程中形成的对环境的习服是物种延续的

基本前提。高原土著动物在几千万年的演化过程中形成了对高海拔低氧良好的适应机制。目前对高原土著动物低氧适应研究主要集中在两种高原土著啮齿类动物: 高原鼯鼠 (*Myospalax baileyi*) 和高原鼠兔 (*Ochotona curzoniae*)。

鼯鼠类是地下啮齿类的代表性类群之一, 在地史、地理上分布较为局限, 仅发现于晚新世的中亚和北亚地区^[4]。高原鼯鼠系青藏高原的特有物种^[5, 6], 隶属于啮齿目 (Rodentia), 鼯形鼠科 (Spalacidae), 鼯鼠亚科 (Myospalacinae), 鼯鼠属 (*Myospalax*)^[7]。由于世代生活在高原的洞道环境中, 高原鼯鼠长期受到高原低氧以及洞穴低氧的双重环

收稿日期: 2015-02-12; 修回日期: 2015-05-04

基金项目: 青海民族大学校级理工自然科学基金项目(2014XJZ11); 青海省科技计划类项目(2013-Z-750)

作者简介: 张涓泽(1987-), 男, 甘肃古浪人, 青海民族大学助教, 硕士, 主要从事高原动物低氧适应研究; * 通讯作者: 郭松长(1976-), 男, 湖南冷水江人, 中国科学院西北高原生物研究所副研究员, 博士, 硕士生导师, 主要从事高原动物低氧适应研究, Tel: 0971-6143282, E-mail: guo@nwipb.cas.cn.

境压力——高原鼯鼠洞道中含氧量比同地区大气中低约20%^[8],并随季节交替而发生波动^[9]。因此,以高原鼯鼠为研究对象探讨青藏高原土著动物的低氧适应机制具有典型代表性和重要意义^[5]。本文综述了高原鼯鼠低氧适应的生理特征及关键基因的研究进展,讨论了高通量测序在高原鼯鼠低氧适应研究中的应用,展望了高原鼯鼠低氧适应在高原医学研究中的意义。

1 高原鼯鼠的生理生化特征

平原动物一般在整体水平上进行代偿机制调节以适应轻度或中度低氧环境,如加快呼吸频率,增加肺通气量,加速肺泡—血液—组织的气体弥散,加强毛细血管持久性,加强心泵功能,代偿性心肌肥厚等,这些反应会增加动物机体组织供氧量。而高原土著动物无法通过整体代偿适应获取足够能量满足机体需要。高原土著动物一般通过改变细胞代谢的关键酶含量,增加第二信使合成,激活低氧诱导信号通路以及改变细胞内线粒体结构和功能来增加对氧的利用率,进而增强对环境的适应能力。高原鼯鼠心脏/体重比显著大于SD大鼠,右心室/(左心室+室间隔)重量比显著小于SD大鼠,表明高原鼯鼠心脏每搏输出量更大,泵血能力更强,心脏氧供应能力更高;高原鼯鼠心肌微血管密度和线粒体面密度(单位面积中线粒体数目)、线粒体面密度(单位体积心肌纤维中线粒体外膜的面积密度)、心肌肌红蛋白含量和心肌乳酸含量均显著高于SD大鼠,心肌乳酸脱氢酶活力显著低于SD大鼠,提示高原鼯鼠通过增加心肌线粒体面密度、微血管密度及肌红蛋白含量提高在低氧环境获取氧的能力^[10]。朱世海等研究表明高原鼯鼠骨骼肌细胞中微血管密度显著高于SD大鼠,肌红蛋白含量是SD大鼠的3倍多,骨骼肌乳酸脱氢酶活力和乳酸含量都显著低于SD大鼠,表明高原鼯鼠骨骼肌通过提高微血管密度、肌红蛋白含量及线粒体数量和面积提高获氧能力,提高对低氧环境的适应能力^[11]。

在缺氧环境中,高原鼯鼠通过调整其代谢机制,生成了一些特殊的抗缺氧成分^[12]。研究表明,高原鼯鼠血液中红细胞、血红蛋白、骨骼肌肌红蛋白以及心肌肌红蛋白都较分布于相同海拔的高原鼠兔高^[13,14];肌红蛋白在同样的氧分压下结合氧的量是血红蛋白的6倍^[15]。高原鼯鼠红细胞中2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)含量显著低于高原鼠兔^[16],

心肌、骨骼肌、肝脏和肾脏中乳酸脱氢酶活性则明显低于其他高原动物^[17]。另外,高原鼯鼠动脉血的氧分压和血氧饱和度很高,动脉血与静脉血的血氧饱和度之差比同地区高原鼠兔高一倍,比平原SD大鼠高3.5倍^[18]。高原鼯鼠以上生理特点有利于肺部血红蛋白结合、运输氧,且有利于氧在组织的释放,使高原鼯鼠具有高的血氧利用率。另外,高原鼯鼠肌肉内脂溶性成分和醇溶性成分都有一定的抗缺氧效果^[12]。

2 高原鼯鼠低氧适应的分子生物学研究

O₂是线粒体氧化磷酸化的底物,是最终的电子受体,参与了细胞内能量产生过程,因此,充足的氧气供应是真核生物有氧代谢所必须的。对于高原土著动物,即使可利用氧浓度的轻微降低也会严重刺激细胞呼吸链。高海拔低氧首先会引起生理功能上的反应,而在分子水平上则会引起细胞氧感应机制的应答,并通过低氧诱导因子进行调节,其中低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)在低氧适应调节中起关键作用。研究表明,地下鼠组织HIF-1 α mRNA的表达水平,在各个发育期显著高于地面啮齿类^[19];朱世海等测定了高原鼯鼠骨骼肌中HIF-1 α 基因mRNA表达量,发现明显高于SD大鼠^[20]。HIF-1 α 作为转录激活因子,调控促红细胞生成素、血管内皮生长因子、一氧化氮合酶、血红素氧合酶等180多种低氧相关因子^[21-23],这些基因通过HIF-1 α 结合到其低氧反应元件而表达。

2.1 促红细胞生成素基因

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)主要由肾脏肾小管旁细胞产生,是一类重要的细胞因子,主要作用于相对成熟的红系祖细胞,可促进这类细胞分化增殖。缺氧是EPO最重要的诱导因子,缺氧条件下,EPO对神经营养和保护起到了重要的作用^[24];EPO还具有很强的促血管生长作用以及促血管内皮细胞表达内皮素。Wang等通过RT-PCR获得了高原鼯鼠EPO基因cDNA编码区序列,长度为576 bp,序列分析发现高原鼯鼠与鼯形鼠属的EPO编码区相似度最高,有两个相似位点发生了正向选择,可能是趋同进化的结果^[25];Wang等通过Real-time PCR对高原鼯鼠8个组织EPO相对表达量进行分析,发现8种组织相对表达量差异显著,肾脏EPO相对表达量极显著大于其他7种组织,脾脏次之,脑再次之,之后是心脏、骨骼肌和白色脂肪组

织;不同海拔高原鼯鼠 *EPO* 表达量分析发现肝脏和肾脏 *EPO* mRNA 相对表达量随海拔上升而增加^[26]。动物成体组织 *EPO* 主要由肾脏分泌,因此,肾脏 *EPO* 表达量最高,脾脏是重要的造血器官,脑是低氧感受器官也是最容易受到缺氧的伤害,因此,可以推测脾和脑 *EPO* 表达量高是高原鼯鼠对高海拔低氧环境适应的重要因素。

2.2 血管内皮生长因子基因

低氧也可以通过提高 HIF-1 蛋白的稳定性和 DNA 连接能力,迅速强烈地诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA 的表达^[27,28]。VEGF 是一个多功能生长因子,可以促进血管生成和舒张,增加血管的通透性,促进血细胞的生成。动物组织微血管密度(MVD)的大小与其对低氧的适应能力有关,VEGF 基因的表达水平与 MVD 呈正相关。朱世海等测定了高原鼯鼠骨骼肌 *VEGF165* 基因 mRNA 表达量,发现明显高于 SD 大鼠^[29];郑亚宁等克隆了高原鼯鼠脑组织中 VEGF 编码区碱基序列,并对其 mRNA 表达水平进行测定,结果表明,高原鼯鼠 *VEGF* 与高原鼠兔、大鼠和小鼠的同源性都达到 90%以上,高原鼯鼠脑组织中 *VEGF* 基因 mRNA 表达水平显著低于 SD 大鼠,而与高原鼠兔无明显差异,可能与洞道内高浓度 CO₂ 对 *VEGF* 基因表达抑制有关^[29]。

2.3 低氧诱导因子 2 (HIF-2)基因

EPAS1 (endothelia PAS domain protein1, EPA-S1)又称低氧诱导因子-2 (hypoxia induced factor-2, HIF-2) 是 1997 年由 Tian 等在内皮细胞中首次发现^[30]。EPAS1 和 HIF-1 α 两种转录蛋白在缺氧引起的机体变化中都起着十分重要的作用。最近的研究表明,EPAS1 可以上调 *VEGF*、*EPO* 等一系列低氧调节基因的表达量^[31]。随着高通量测序的发展,数据的整合分析表明在低氧适应通路中,EPAS1 基因可能与 HIF-1 α 同样重要。在对藏族人群进行的一系列高通量测序筛选过程中都发现,EPAS1 基因在藏族人群高原低氧适应中发挥重要的作用^[32-34],该基因中一些单核苷酸多态性位点在藏族和汉族之间及不同海拔藏族人群之间有明显差异^[35]。本课题组克隆了高原鼯鼠 EPAS1 基因,在编码区序列中发现一些位点的缺失,可能对高原鼯鼠适应低氧环境具有重要的意义(未发表)。但是,高原鼯鼠 EPAS1 基因的多态性位点还未得到有效的筛选,随着研究内容的深入,这些 SNP 位点的发掘将可能对高原鼯鼠低氧适应研究产生重要影响。

2.4 一氧化氮合酶基因

一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS)是低氧适应的重要酶,包括神经型一氧化氮合酶 (nNOS, NOS1)、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS, NOS3)和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS, NOS2)。这 3 种同工酶催化 L-精氨酸产生内源性 NO^[36]。NO 是有效的内源性舒张因子,在维持动物对低氧环境适应中起到重要的作用^[37-40]。魏登邦等研究表明,在低氧的洞道环境下,高原鼯鼠肌肉脂溶性物质能显著提高动物在缺氧条件下的 NOS 活力和 NO 含量,对缺氧损伤具有明显的保护作用^[18]。本课题组采用 RT-PCR 和 RACE 方法克隆了高原鼯鼠 *nNOS* 基因的全长 CDS 序列,发现其长度为 4 290 bp。比较发现高原鼯鼠 *nNOS* 基因与小鼠、大鼠、狗、人、兔相比一致性都高达 88%以上;进化分析也表明高原鼯鼠 *nNOS* 基因较为保守^[41]。

2.5 血红素氧合酶基因

血红素氧合酶(heme oxygenase, HO)广泛存在于哺乳动物组织中,是生物体内催化血红素降解的限速酶,其中 HO-1 为诱导型,主要在应激条件下保护细胞核组织,也可保护组织器官免受损伤。高原鼯鼠 HO-1 mRNA 表达具有明显的季节性组织特异性^[42]。

2.6 血红蛋白基因

血红蛋白(hemoglobin, HGB)由血红素结合珠蛋白而成,存在于动物红细胞中,其主要功能是运输 O₂ 和 CO₂,对动物体内氧浓度的维持具有重要的作用。刘丹测定了高原鼯鼠血红蛋白 α -珠蛋白基因的序列,与人的同源序列比较发现有 18 个位点发生替换,发现 α 115Ala-Asn 位点的替换对高原鼯鼠血红蛋白 α 珠蛋白结构具有重要的影响,该替换导致氢键连接的构象发生改变,并且影响了血红蛋白结合 O₂ 的能力,可能在高原鼯鼠氧气传输中具有重要的作用^[43]。

2.7 p53 基因

p53 是一种抑癌因子,通过调节下游基因转录合成来控制肿瘤细胞并抑制肿瘤。发生肿瘤的组织由于供血不足,局部微环境氧含量较低,受到缺氧刺激的肿瘤细胞 p53 基因会发生突变,这种突变加强了癌细胞在低氧环境下的存活能力。高原鼯鼠 p53 基因通过降低促凋亡靶基因的转录活性,提高抗凋亡靶基因的转录水平,使酸性条件下的细胞免于凋亡,提示该策略可能是高原鼯鼠适应低氧环境的机制之一^[44]。也有研究表明,低氧下调了高原鼯鼠

肝脏 *p53* 及其蛋白表达量,但上调了平原动物 *p53* 及蛋白表达量,提示高原鼢鼠 *p53* 及其靶基因在低氧应激的表达模式上与平原动物不同^[45]。在对其他地下鼠的研究中发现鼯形鼠 *p53* 基因 172Arg 位点发生了 Arg-Lys 的突变,使得基因表达调控发生变化,导致细胞的抑制功能消失,增殖失控产生癌变效应;长期缺氧生境导致地下鼠基因组发生适应性改变,而该位点的突变会保护细胞在低氧环境下存活,有利于其毛细血管等组织在低氧环境下快速增长,以此迅速适应低氧环境^[46]。

2.8 线粒体全基因组

线粒体是细胞进行有氧呼吸的重要场所,在氧气的使用及能量代谢过程中起着非常重要的作用,Liu 等测定了高原鼢鼠线粒体全基因组(mtDNA)序列,发现其 mtDNA 序列全长为 16 351 bp,该成果为认识地下鼠线粒体基因组结构和序列进化提供了线索和依据^[47, 48]。

3 高原鼢鼠低氧适应的组学研究

在高通量测序快速发展的今天,越来越多的动物转录组或全基因组数据被报道,大量序列信息的发掘将为动物演化研究提供有用的参考数据。Lin 等对高原鼢鼠及花白竹鼠进行转录组测序,并采用转录组数据对鼢鼠亚科、竹鼠亚科及鼯形鼠亚科进行系统发育重建,结果表明,高原鼢鼠与竹鼠为姊妹群,与单个同源基因推断的系统发育关系一致^[49]。邓小弓等采用转录组数据分析了高原鼢鼠和裸鼯鼠氨基酸位点变化和基因表达量水平变化,发现这两种地下鼠在适应地下生活方式的过程中,在氧运输、氧代谢、DNA 修复等低氧适应相关蛋白的氨基酸位点和相关基因的表达量上发生了重要的适应进化^[50]。

综上所述,高原鼢鼠对环境的适应体现在形态学改变、生理功能调节、分子水平的适应性变异和表达水平的改变等诸多层次。

4 高原鼢鼠低氧适应的思考

世代繁衍中,高原鼢鼠既形成了动物适应高原低氧环境的共性特征,又演化出物种特有的适应特征,如高原鼢鼠骨骼肌由红肌纤维构成,通过有氧呼吸方式耗能,糖酵解酶活性低,而另一种高原土著动物高原鼠兔的骨骼肌主要由白肌纤维构成,糖酵解酶活性较高,主要以无氧呼吸获取能量^[11]。因此,以高原鼢鼠为研究素材探究生物

演化与高原医学的热点内容具有重要意义。目前,有关高原鼢鼠低氧适应机制的研究还不够深入,仍集中在高原鼢鼠生理特征研究与低氧适应关键/候选基因的克隆和表达分析层面,表型、生理生化特征与全局基因进化、表达之间的关联分析欠缺,相关信号转导通路的发现与验证工作亟待开展。引入全基因组测序、转录组测序以及表观遗传学等研究手段将极大促进以高原鼢鼠为代表的高原世居动物高海拔低氧环境适应机制的研究进程。可以预见,有关高原鼢鼠低氧适应机制的探究将为人类高原病的防治、高原农牧区鼠害防治提供有效目标基因,对高原医学、高原农业和高寒牧区畜牧业的发展产生积极影响。

参考文献(References):

- [1] 赵新全, 祁得林, 杨洁. 青藏高原代表性土著动物分子进化与适应研究[M]. 北京: 科学出版社(ZHAO Xin-quan, QI De-ling, YANG Jie. Sturdy of the Molecule Evolution and Adaptation of Typical Aboriginal Animals in Qinghai-Tibetan Plateau[M]. Beijing: Science Publishing Company), 2008. 5-12.
- [2] MOORE L G, NIERMEYER S, ZAMUDIO S. Human adaptation to high altitude: Regional and life-cycle perspectives[J]. American Journal of Physical Anthropology, 1998, 107(S27): 25-64.
- [3] 席焕久. 藏族的高原适应——西藏藏族生物人类学研究回顾[J]. 人类学学报(XI Huan-jiu. Adaptation to high altitude hypoxia environment in tibetans: a preliminary review of the biological anthropology of tibetan[J]. Acta Anthropologica Sinica), 2013, 32(3): 247-255.
- [4] 李保国, 陈服官. 鼢鼠属 *Eospalax* 亚属的系统发育关系及其物种形成和起源中心的研究[J]. 西北大学学报(自然科学版)(LI Bao-guo, CHEN Fu-guan. Studies on the phylogenetic relationship, the speciation and the place of the origin of the subgenus *Eospalax*, genus *myspalax*[J]. Journal of Northwest University), 1986, 16(3): 59-64.
- [5] 樊乃昌, 施银柱. 中国鼢鼠(*Eospalax*)亚属分类研究[J]. 兽类学报(FAN Nai-chang, SHI Yin-zhu. A Revision of the zokors of subgenus *Eospalax*[J]. Acta Theriologica Sinica), 1982, 2(2): 180-199.
- [6] NEVO E. Mosaic Evolution of Subterranean Mammals: Regression, Progression, and Global Convergence[M]. Oxford: Oxford University Press, 1999.
- [7] NORRIS R W, ZHOU K Y, ZHOU C Q. The phylogenetic position of the zokors (Myospalacinae) and comments on the families of muroids (Rodentia)[J]. Molecular Phylogenetics and Evolution, 2004, 31(3): 972-978.
- [8] 王祖望, 曾缙祥, 韩永才. 高原鼠兔和中华鼢鼠气体代谢的研究[J]. 动物学报(WANG Zu-wang, ZENG Jin-xiang, HAN Yong-cai. Studies on the metabolism rates of the mouse hare (*Ochotona curzoniae*) and the mole rat (*Myospalax fontanierii*)[J]. Acta Zoologica Sinica), 1979, 25(1): 75-84.
- [9] 曾缙祥, 王祖望, 师治贤. 高山地区高原鼢鼠的代谢特点及若干生理指标的观察[C]//中国科学院西北高原生物研究所. 高原生物学集刊. 北京: 科学出版社 (ZENG Jin-xiang, WANG Zu-xian, SHI Zhi-xian. Metabolic characteristics and some physiological parameters of mole rat (*Myospalax baileyi*) in alpine area[C]//Northwest Institute of Plateau Biology, China Academy of Sciences. Acta Biological Plateau Sinica. Beijing: Science Press), 1984. 3: 163-171.
- [10] 齐新章, 王晓君, 朱世海, 等. 高原鼢鼠和高原鼠兔心脏对低氧环境的适应[J]. 生理学报(QI Xin-zhang, WANG Xiao-jun, ZHU Shi-hai, et al. Hypoxic adaptation of the hearts of plateau zokor (*Myospalax baileyi*) and plateau pika (*Ochotona curzoniae*)[J]. Acta Physiologica Sinica), 2008, 60(3): 348-354.
- [11] 朱世海, 齐新章, 王晓君, 等. 高原鼢鼠和高原鼠兔骨骼肌摄氧功能差异[J]. 生理学报(ZHU Shi-hai, QI Xin-zhang, WANG Xiao-jun, et al. Difference in oxygen uptake in skeletal muscles between plateau zokor (*Myospalax rufescens baileyi*) and plateau pika (*Ochotona curzoniae*)[J]. Acta Physiologica Sinica), 2009, 61(4): 373-378.

- [12] 魏登邦, 张宝琛. 高原鼢鼠肌肉脂溶性物质的抗缺氧效果与化学成分[J]. 动物学报(WEI Deng-bang, ZHANG Bao-chen. Anti-hypoxia chemical ingredients of the fat soluble component of plateau zokor (*Myospalax baileyi*) muscle[J]. Acta Zoologica Sinica, 2002, 48(6): 764-769.
- [13] 魏登邦, 马建宾. 高原鼢鼠和小白鼠心肌及骨骼肌肌红蛋白含量和乳酸脱氢酶活性的比较研究[J]. 青海大学学报(WEI Deng-bang, MA Jian-bing. The investigation of comparison between contents of myoglobin and activity of lactate dehydrogenase in heart muscle and skeletal muscle of plateau zokor and mouse[J]. Journal of Qinghai University, 2001, 19(2): 20-21.
- [14] 王晓君, 魏登邦, 魏莲, 等. 高原鼢鼠和高原鼠兔红细胞低氧适应特征[J]. 四川动物(WANG Xiao-jun, WEI Deng-bang, WEI Lian, et al. Physiological character of erythrocyte adapting to hypoxia in plateau zokor and plateau pika[J]. Sichuan Journal of Zoology, 2008, 27(6): 1100-1103.
- [15] WEI D B, WEI L, ZHANG J M, et al. Blood-gas properties of plateau zokor (*Myospalax baileyi*) [J]. Comparative Biochemistry Physiology, 2006, A145(3): 372-375.
- [16] 周虞灿, 刘国富, 温得启. 高原鼠兔和高原鼢鼠红细胞 2, 3-二磷酸甘油酸含量的初步研究[C]//中国科学院西北高原生物研究所. 高原生物学集刊. 北京: 科学出版社 (ZHOU Yucan, LIU Guo-fu, WEN De-qi. Investigation of 2, 3-Diphosphoglyceric acid in RBC of Pika and Plateau Zokor[C]//North-west Institute of Plateau Biology, China Academy of Sciences. Acta Biologica Sinica. Beijing: Science Press, 1984. 2: 133-137.
- [17] 刘国富, 温得启, 胡晓梅. 高原鼠兔和高原鼢鼠乳酸脱氢酶同工酶的初步研究[J]. 兽类学报(LIU Guo-fu, WEN De-qi, HU Xiao-mei. Lactate dehydrogenase isoenzymes of the pika and the plateau zokor[J]. Acta Theriologica Sinica, 1985, 5(3): 223-228.
- [18] AR A, ARIELI R, SHKOLNIK A. Blood-gas properties and function in the fossorial mole rat under normal and hypoxic-hypercapnic atmospheric conditions[J]. Respiratory Physiology, 1977, 30(1-2): 201-218.
- [19] SHAMS I, AVIVI A, NEVO E. Oxygen and carbon dioxide fluctuations in burrows of subterranean blind mole rats indicate tolerance to hypoxic-hypercapnic stress[J]. Comparative Biochemistry Physiology, 2005, 142(3): 376-382.
- [20] 朱世海. 高原鼢鼠, 高原鼠兔的骨骼肌对低氧环境的适应机制[D]. 西宁: 青海大学(ZHU Shi-hai. Adaptive Mechanisms of the Hypoxic Environment in Skeletal Muscle of Plateau Zokor (*Myospalax rufescens baileyi*) and Plateau Pika (*Ochotona curzoniaca*) [D]. Xining: Qinghai University, 2009.
- [21] 王德鹏. 家牦牛低氧诱导因子-1 α (*HIF-1 α*) 的表达特征及其低氧适应意义[D]. 北京: 中科院研究生院(WANG De-peng. Characteristic of *HIF-1 α* Gene Expression and its Signification of Hypoxia Adaptation in Domestic Yak[D]. Beijing: Chinese Academy of Sciences, 2007.
- [22] SIMON F, SCHEUERLE A, CALZIA E, et al. Erythropoietin during porcine aortic balloon occlusion-induced ischemia/reperfusion injury[J]. Critical Care Medicine, 2008, 36(7): 2143-2150.
- [23] 李红阁. 高原鼠兔 *HIF-1 α* 和 *VEGFs* 的表达特征及其在低氧适应中的作用[D]. 北京: 中科院研究生院(LI Hong-ge. Expression Patterns of *HIF-1 α* and *VEGF* and Their Roles in Hypoxic Adaptation of the Plateau Pika[D]. Beijing: Chinese Academy of Sciences, 2009.
- [24] KENDALL R G. Erythropoietin[J]. Clinical & Laboratory Haematology, 2001, 23(2): 71-80.
- [25] WANG Z, ZHANG Y. Predicted structural change in erythropoietin of plateau zokors-adaptation to high altitude[J]. Gene, 2012, 501(2012): 206-212.
- [26] WANG Z L, CHEN Y, YANG J, et al. cDNA cloning and expression of erythropoietin in the plateau zokor (*Myospalax baileyi*) from the Qinghai-Tibet Plateau[J]. Chinese Science Bulletin, 2012, 57(9): 997-1006.
- [27] SHWEIKI D, ITIN A, SOFFER D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis[J]. Nature, 1992, 359(6398): 843-845.
- [28] TAKAGI Y, NOMIZU M, GULLBERG D, et al. Conserved neuron promoting activity in Drosophila and vertebrate laminin 1[J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(30): 18074-18081.
- [29] 郑亚宁, 朱瑞娟, 王多伟, 等. 高原鼢鼠血管内皮生长因子基因编码和 mRNA 的表达以及微血管密度: 与其它鼠类的比较[J]. 生理学报(ZHENG Ya-ning, ZHU Rui-juan, WANG Duo-wei, et al. Gene coding and mRNA expression of vascular endothelial growth factor as well as microvessel density in brain of plateau zokor: comparison with other rodents[J]. Acta Physiologica Sinica, 2011, 63(2): 155-163.
- [30] TIAN H, MCKNIGHT S L, RUSSELL D W. Endothelial PAS domain protein (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cell[J]. Genes Development, 1997, 11(1): 72-82.
- [31] 吴晓云. 牦牛 *EPAS1* 和 *VEGF-A* 基因的克隆. SNPs 检测及其表达分析[D]. 兰州: 甘肃农业大学(WU Xiao-yun. Cloning, SNPs Detection and Expression Patterns Analysis of the Yak's *EPAS1* and *VEGF-A* Gene[D]. Lanzhou: Gansu Agricultural University, 2012.
- [32] YI X, LIANG Y, HUERTA-SANCHEZ E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude[J]. Science, 2010, 329(5987): 75-78.
- [33] BEALL C M, CAVALLERI G L, DENG L, et al. Natural selection on EPAS1 (*HIF2 α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2010, 107(25): 11459-11464.
- [34] HUERTA-SANCHEZ E, JIN X, BIANBA Z, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA[J]. Nature, 2014, 512(7513): 194-197.
- [35] 柯金坤, 姚宇峰, 刘舒媛, 等. 不同海拔高度低氧环境差异对 *EPAS1* 基因多态性的影响[J]. 中华医学遗传学杂志(KE Jin-kun, YAO Yu-feng, LIU Shu-yuan, et al. Association between diversity of hypoxia at different altitude and the polymorphism of *EPAS1* gene[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2011, 28(5): 583-588.
- [36] GRILLI A, DE LUTIS M A, PATRUNO A, et al. Effect of chronic hypoxia on inducible nitric oxide synthase expression in rat myocardial tissue[J]. Experimental Biology and Medicine, 2003, 228(8): 935-942.
- [37] MONCADA S, PALMER R M, HIGGS E A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology[J]. Pharmacol Review, 1991, 43(2): 109-142.
- [38] BREDT D S, HWANG P M, GLATT C E, et al. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome-P-450 reductase[J]. Nature, 1991, 351(6329): 714-718.
- [39] SEMENZA G L. New insights into nNOS regulation of vascular homeostasis[J]. Journal Clinical Investigation, 2005, 115(11): 2976-2978.
- [40] MAITI P, SINGH S B, ILAVAZHAGAN G. Nitric oxide system is involved in hypobaric hypoxia-induced oxidative stress in rat brain[J]. Acta Histochemica, 2008, 112(2010): 222-232.
- [41] 张清泽, 谢玲, 郭新异, 等. 高原鼢鼠神经型一氧化氮合酶基因编码区序列克隆与分析[J]. 兽类学报(ZHANG Xu-ze, XIE Ling, GUO Xin-yi, et al. CDS cloning and sequence analysis of neuronal nitric oxide synthase (*nNOS*) from plateau zokor (*Myospalax baileyi*) [J]. Acta Theriologica Sinica, 2014, 34(1): 17-27.
- [42] MAINES M D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases[J]. Annual Review of Pharmacology Toxicology, 1997, 37: 517-554.
- [43] 刘丹. 高原鼢鼠(*Myospalax baileyi*) 血红蛋白的基因克隆[D]. 曲阜: 曲阜师范大学 (LIU Dan. Gene Cloning of Hemoglobin from Plateau Zokor (*Myospalax baileyi*) [D]. Qufu: Qufu Normal University, 2010.
- [44] 赵阳. 青藏高原高寒草甸小哺乳动物 *p53* 基因适应进化变异研究[D]. 杭州: 浙江大学(ZHAO Yang. Study on the Adaptation, Evolution and Variation of the *p53* Gene from Qinghai-Tibetan Mammals[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2012.
- [45] 王铭洋, 赵阳, 张圣婷, 等. 模拟高原低氧对 *p53* 及其靶基因表达的调节[J]. 中国应用生理学杂志(WANG Min-yang, ZHAO Yang, ZHANG Sheng-ting, et al. The regulation of expression for *p53* and its target genes in simulate hypoxia[J]. China Journal Applied Physiology, 2013, 29(2): 136-138.
- [46] ASHUR-FABIAN O, AVIVI A, TRAKHTENBROT L, et al. Evolution of *p53* in hypoxia-stressed Spalax mimics human tumor mutation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2004, 101(33): 12236-12241.
- [47] LIU Z, LI Y, SHI F, et al. Mitochondrial genome of Plateau zokor *Myospalax baileyi* [J]. Mitochondrial DNA, 2011, 22(5-6): 174-175.
- [48] 李扬威. 三种地下鼠线粒体 DNA 全序列测定及系统进化分析[D]. 郑州: 郑州大学(LI Yang-wei. Sequencing and Phylogenetic Analysis on Complete Mitochondrial Genome of Three Subterranean Rodents Species[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2013.
- [49] LIN G H, WANG K, DENG X G, et al. Transcriptome sequencing and phylogenomic resolution within Spalacidae (*Rodentia*) [J]. BMC Genomics, 2014, 15(1): 32.
- [50] 邓小弓, 王堃, 张守栋, 等. 利用转录组数据分析高原鼢鼠和裸鼢鼠基因的趋同进化[J]. 兽类学报(DENG Xiao-gong, WANG Kun, ZHANG Shou-dong, et al. Transcriptomic determination of convergent evolution between plateau zokors (*Eospalax baileyi*) and naked mole rats (*Heterocephalus glaber*) [J]. Acta Theriologica Sinica, 2014, 34(2): 129-137.