



王浩奇,段梦琪,孙雯莉,吴国鑫,谭占坤,王克君,张辉,商鹏.不同海拔及不同猪种条件下猪肺脏组织低氧适应性的影响[J].中国农业大学学报,2025,30(05):139-155.

WANG Haoqi, DUAN Mengqi, SUN Wenli, WU Guoxin, TAN Zhankun, WANG Kejun, ZHANG Hui, SHANG Peng. Impact of hypoxic adaptation in pig lung tissue under different altitudes and pig breeds. [J]. *Journal of China Agricultural University*, 2025, 30(05): 139-155.

DOI: 10.11841/j.issn.1007-4333.2025.05.12

不同海拔及不同猪种条件下猪肺脏组织低氧适应性的影响

王浩奇¹ 段梦琪^{1,2} 孙雯莉¹ 吴国鑫¹ 谭占坤¹ 王克君² 张辉¹ 商鹏^{1*}

(1. 西藏农牧学院 动物科学学院/藏猪遗传改良与繁殖工程重点实验室, 西藏自治区 林芝 860000;

2. 河南农业大学 动物科技学院, 郑州 450046)

摘要 为探究不同海拔环境下藏猪与约克夏猪肺脏组织中低氧适应的差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs),本研究选择饲养于海拔100和2 900 m的藏猪和约克夏猪,采集其肺脏组织为试验材料,提取其RNA,纯化后进行转录组测序分析。通过转录组学比较分析同一品种不同海拔以及同一海拔不同品种下猪肺脏组织的耐低氧分子机制,另外构建各组间交集基因的蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,筛选不同条件下的hub基因。结果表明:1)在不同海拔下的藏猪和约克夏猪的肺脏组织中共鉴定了20 266个基因。2)以 $|\log_2 \text{Fold change}| \geq 1$,调整后的 $P < 0.05$ 为筛选条件,对差异表达基因进行进一步筛选,在藏猪肺脏组织中,筛选出306个DEGs;在约克夏猪肺脏组织中,共筛选出503个DEGs。3)在不同猪种下的DEGs主要富集在PI3K-Akt信号通路、在糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢和代谢途径等与低氧反应密切相关的调控通路上;同时探究藏猪和约克夏猪的低氧适应相关基因表达的差异性。4)通过构建PPI网络图,确定了藏猪和约克夏猪的hub基因(*SERPINA1*、*FGB*、*ALB*、*FGA*、*AMBP*、*SERPINC1*和*FGG*)。综上,本研究通过转录组学筛选同一品种不同海拔以及同一海拔不同品种下猪肺脏组织的差异表达基因,并通过构建基因网络,最终找到*SERPINA1*和*CCL27*等14个上调基因可能参与藏猪和约克夏猪对于海拔适应的调控。本研究为藏猪低氧适应相关的候选基因和调控通路提供了宝贵见解。

关键词 低氧适应;藏猪;约克夏猪;差异表达基因;PPI网络

中图分类号 S858.26

文章编号 1007-4333(2025)05-0139-17

文献标志码 A

Impact of hypoxic adaptation in pig lung tissue under different altitudes and pig breeds

WANG Haoqi¹, DUAN Mengqi^{1,2}, SUN Wenli¹, WU Guoxin¹, TAN Zhankun¹, WANG Kejun²,
ZHANG Hui¹, SHANG Peng^{1*}

(1. College of Animal Science/Key Laboratory of Tibetan Pig Genetic Improvement and Reproduction, Tibet Agricultural and Animal Husbandry University, Linzhi 860000, China;

2. College of Animal Science and Technology, Henan Agricultural University, Zhengzhou 450046, China)

Abstract To explore differentially expressed genes (DEGs) related to hypoxia adaptation in lung tissues of Tibetan pigs and Yorkshire pigs under different altitudes, lung tissues were collected from Tibetan pigs and Yorkshire pigs raised at 100 and 2 900 m above sea level. RNA was extracted, purified, and subjected to transcriptome sequencing analysis. Through transcriptomic comparative analysis of the hypoxia tolerance molecular mechanisms in pig lung tissues at different altitudes within the same breed and at the same

收稿日期: 2024-07-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(32160773);国家重点研发计划项目(2022YFD1600903);农业生物育种重大项目(2023ZD0404404);西藏农牧学院研究生创新计划资助项目(YJS2023-17)

第一作者: 王浩奇(ORCID:0000-0002-8125-1017),硕士研究生, E-mail:18239259327@163.com

通讯作者: 商鹏(ORCID:0000-0001-5427-7986),教授,主要从事高原动物遗传资源保护与功能基因组研究, E-mail: nemoshpmh@126.com

altitude between different breeds, a protein-protein interaction (PPI) network was constructed based on the intersection genes across the groups. Hub genes under different conditions were then screened. The results showed that: 1) A total of 20 266 genes were identified in the lung tissues of Tibetan pigs and Yorkshire pigs at different altitudes. 2) Using $\log_2$ Fold changel ≥ 1 and an adjusted $P < 0.05$ as screening criteria, differential expression genes (DEGs) were further filtered. 306 DEGs were identified in the lung tissue of Tibetan pigs, and 503 DEGs in the lung tissue of Yorkshire pigs. 3) The DEGs in different pig breeds were mainly enriched in regulatory pathways closely related to hypoxic response, such as the PI3K-Akt signaling pathway, the AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, and the metabolism of glycine, serine, and threonine, as well as metabolic pathways. At the same time, the expression differences of hypoxia adaptation-related genes between Tibetan pigs and Yorkshire pigs were explored. 4) By constructing a PPI network, the hub genes in Tibetan pigs and Yorkshire pigs were identified as *SERPINA1*, *FGB*, *ALB*, *FGA*, *AMBP*, *SERPINC1*, and *FGG*. In summary, this study used transcriptomics to screen for differentially expressed genes in the lung tissues of pigs at different altitudes within the same breed and across different breeds at the same altitude, and by constructing a gene network, *SERPINA1* and *CCL27*, along with 14 other upregulated genes, were identified as potentially involved in the regulation of altitude adaptation in Tibetan and Yorkshire pigs. These findings provide valuable insights into candidate genes and regulatory pathways related to low-oxygen adaptation in Tibetan pigs.

Keywords hypoxia adaptation; Tibetan pig; Yorkshire pig; differentially expressed genes; PPI network

缺氧会引起一系列应激反应,包括机体代谢紊乱、氧化应激及对组织和细胞膜的损伤等^[1-2]。藏猪是一种地方小型猪种,通常生活在海拔3 000 m以上的山区,在长期的进化过程中为了适应高海拔和恶劣天气条件,形成了独特的生理机制和功能特性^[3-4],是研究高原低氧适应性的理想猪种。低氧适应是一个受多种因素影响的复杂生理过程。生活在高原的动物经过长期进化,会通过不同的机制适应缺氧环境^[5-6]。与杂交猪相比,藏猪具有更发达的心脏组织,同时其肺血管系统中有着较粗的动脉及更为发达的毛细血管网,这些特征使得气体交换速率更高,有助于它们在高原低氧环境下的适应能力^[7]。在细胞层面上,如杨麟天等^[8]通过低氧环境下培养藏猪和长白猪心肌细胞,最终发现藏猪心肌细胞适应低氧环境的能力明显高于长白猪心肌细胞,并且藏猪的心肌细胞所受损伤相较于长白猪心肌细胞明显较小。

转录组学是一门在整体水平上研究细胞内基因表达情况及其转录调控规律的学科。该学科能够提供更全面、有效信息,用于推测未知基因功能,并揭示畜禽在不同生物学过程中的调控机制,其在一定程度上可为生物的低氧适应性提供科学依据。如赵坤钰等^[9]通过转录组技术发现在不同海拔下的喜马拉雅旱獭可能通过调整细胞代谢、提高氧化还原能力以及增强免疫反应来维持自身

的生理功能和生存能力。本研究团队通过对藏猪和约克夏猪的心脏组织及肝脏组织进行转录组和蛋白质组联合分析,筛选出与低氧适应相关的新候选基因^[10-11],为猪的低氧适应机制提供了新的研究线索。张博等^[12]通过研究发现,eNOS这一典型低氧适应基因在藏猪中的表达量与低地大约克猪和移居高原的大约克猪存在差异,且在心肌、肝脏和肺脏组织表现不同,可能在低氧适应性过程中起不同的调节作用。综上所述,不同物种和组织在低氧环境下可能表现出不同的适应能力。

目前,关于不同猪种在不同海拔环境下肺脏组织对低氧适应的调控机制尚缺乏深入研究。因此,本研究以不同海拔的藏猪和约克夏猪的肺脏组织为研究对象,采用转录组测序方法分析藏猪和约克夏猪肺脏组织的差异基因(DEGs),探究不同海拔条件下高原低氧适应机制的相关基因及通路,参考本研究团队先前研究^[13],旨在探讨不同海拔条件下藏猪和约克夏猪的耐低氧分子机制,为进一步探究猪高原低氧适应机制提供新的见解。

1 材料及方法

1.1 试验材料

选择饲养于中国农业大学动物科学技术学院(海拔约100 m)的藏猪(Tibetan pig, Low altitude; TL)和约克夏猪(Yorkshire pig, Low altitude; YL)、

饲养于西藏农牧学院实习牧场(海拔约2 900 m)的藏猪(Tibetan pig, High altitude; TH)和饲养于西藏林芝市宇高农业养殖场(海拔约2 900 m)约克夏猪(Yorkshire pig, High altitude; YH)为研究对象。试验猪只保持相同饲养条件,每组随机选择9头180日龄的健康去势公猪进行屠宰,每个个体收集3份肺脏组织样本用于提取RNA,液氮速冻,储存在-80℃中。

1.2 总RNA提取及质量检测

为减少测序成本并确保数据的代表性,对样本进行了9混1处理,即每组将3头猪的肺脏组织样本混合成1个复合样本。经过此处理,每个处理组最终获得了3个复合RNA样本,供后续的RNA测序分析使用。本研究使用Trizol法提取复合样本的总RNA,利用Nano Drop 2000超微量分光光度计(Thermo,美国)和1%琼脂糖凝胶电泳评估RNA浓度和纯度。通过了质量评估的总RNA,使用QIAQuick PC(QIAGEN,德国)对RNA进行纯化。

1.3 文库构建与测序

在保证样品质检合格的情况下,进行文库的构建。具体操作为:用带有Oligo(dT)的磁珠富集mRNA,随后加入Fragmentation buffer将mRNA打断为短片段,以mRNA为模板,用六碱基随机引物合成单链cDNA,加入缓冲液、dNTPs、RNase H等合成双链cDNA,用试剂盒纯化双链cDNA后进行末端修复、加A尾并连接测序接头,通过Gel imager(BioRad,美国)回收包含目的片段凝胶,然后通过PCR进行扩增,从而获得高纯度目标DNA片段。

构建文库后,为保证有效浓度超过10 nmol/L,使用基于荧光的定量PCR仪器对文库浓度进行定量。最后通过Illumina NovaSeq 6000测序仪进行150 bp的双端读取。

1.4 测序数据分析

合格的样品在测序平台上进行测序以获得原始数据(Raw reads)。随后进行数据的处理,包括去除质量差的序列和含有污染接头的无用序列。经过处理后,最终输出高质量的序列,即Clean reads,使用HISAT2 v2.1.0将Clean reads映射到参考基因组(*Sus scrofa* genome v11.1,从ENSEMBL Web服务器下载),基于这些Clean reads进行测序数据分析。通过HTSeq v0.6.0(<https://github.com/simonanders/htseq>)对每个样品中每个基因的reads

进行计数。然后计算每百万个映射读段中每千碱基的片段数(FPKM),以估计每个基因的表达水平。

1.5 差异基因筛选

本试验选择不同海拔同一品种下以及不同品种同一海拔下进行后续的分析。采用DESeq2 v1.6.3软件筛选差异表达基因(DEGs),选择符合 $|\log_2\text{Fold change}| \geq 1$ 和调整后的 $P < 0.05$ 的标准的基因用于进一步分析。本试验选择不同海拔同一品种下和不同品种同一海拔下分别进行后续的分析。各组中差异基因按照显著性进行排名,根据结果列出组间前10个显著差异的基因具体信息,包括基因名称, $\log_2\text{Fold change}$ 值和 P 值等。

1.6 基因的GO富集分析和KEGG途径分析

不同海拔同一品种下和不同品种同一海拔下的DEGs分别通过BLAST软件结合*Sus scrofa*数据库(https://ftp.ensembl.org/pub/release-109/gtf/sus_scrofa/)进行GO(Gene ontology)功能注释和KEGG(Kyoto encyclopedia of genes and genomes)路径富集分析。为控制计算的假阳性率,使用Benjamini-Hochberg方法进行校正 P 值,最终采用错误发现率(FDR)作为过滤GO和KEGG路径的关键指标。当 $FDR < 0.01$ 时,认为GO和KEGG功能存在极显著富集情况。分析结果反映在柱状图和气泡图中,并使用微生信平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制。

同时挑选各组中与低氧适应相关的通路,并引用FPKM值来比较基因在不同处理下的表达量。表达量用Excel进行数据整理,用SPSS 23.0对数据进行单因素方差分析,采用Duncan's法对数据进行两两比较,结果用“平均数±标准差”表示,以 P 值作为差异显著性的判断标准, $P > 0.05$ 为差异不显著, $P < 0.05$ 为差异显著。

1.7 通过绘制PPI网络挑选hub基因

将不同海拔下的藏猪和约克夏猪肺脏组织中的差异基因进行Venn分析,将不同品种在高海拔和低海拔环境下肺脏组织中的差异基因进行Venn分析。将各组间得到的交集基因分别输入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>),选择分析的物种为“*Sus scrofa*”,并将“minimum required interaction score”设置为置信水平0.400。使用Cytoscape v3.9.1对数据进行可视化处理,根据Degree值选择hub基因。

2 结果与分析

2.1 总RNA检测与转录组数据质量评估

本试验利用 Trizol 法提取猪肺脏组织总 RNA, 对所有提取的样品总 RNA 进行检测分析, 发现所提 RNA 质量较好, 符合进行下一步试验要求。之后进行测序及数据质控, 各样本获得 42 922 674~47 869 324 条 Clean reads, 质控后的有效率比例接

近 95%, Q30 评分接近 92%, 转录组数据可靠, 可以用于后续分析, 转录组测序数据显示(表 1)。此外, 对差异基因表达和样本进行了双向层次聚类热图分析, 如图 1(a)(b)和图 2(a)(b)所示。结果显示, 不同处理下各组间基因表达存在显著差异, 这表明基因在不同条件下可能发挥其生物调节作用。此外, 每个组内的 3 个生物重复样本之间存在相互关联, 重复性较好。

表 1 测序结果统计
Table 1 Sequencing statistics

样本名称 Sample name	原始数据量 Raw reads number	有效数据量 Clean reads number	有效率/% Clean reads rate	Q30/%
TH1	48 851 466	46 697 094	95.59	92.81
TH2	46 298 982	45 175 680	97.57	92.67
TH3	44 555 282	43 010 300	96.53	92.69
TL1	48 754 430	45 053 358	92.41	92.75
TL2	45 878 102	44 092 582	96.11	92.65
TL3	48 790 712	47 061 668	96.46	91.74
YH1	44 735 398	42 922 674	95.95	93.17
YH2	47 307 448	45 741 214	96.69	93.05
YH3	46 295 742	45 423 994	98.12	93.07
YL1	48 760 060	47 869 324	98.17	92.12
YL2	48 347 588	47 256 496	97.74	92.89
YL3	46 960 758	45 678 460	97.27	92.71

2.2 不同海拔下藏猪和约克夏猪肺脏组织的差异表达基因筛选

转录组数据显示在高海拔和低海拔藏猪之间有 19 583 个 DEGs 表达, 在高海拔和低海拔约克夏猪之间有 19 452 个 DEGs 表达。以 $|\log_2 \text{Fold change}| \geq 1$, 调整后的 $P < 0.05$ 为筛选条件进行筛选后, 在 TH 和 TL 组中, 发现了 306 个 DEGs, 其中 157 个基因上调, 149 个基因下调(图 1(c))。同样, YH 和 YL 组有 503 个 DEGs, 其中 311 个基因上调, 192 个基因下调(图 1(d))。藏猪中前 10 个显著上调和下调基因见表 2, 约克夏猪中前 10 个显著上调和下调基因见表 3。

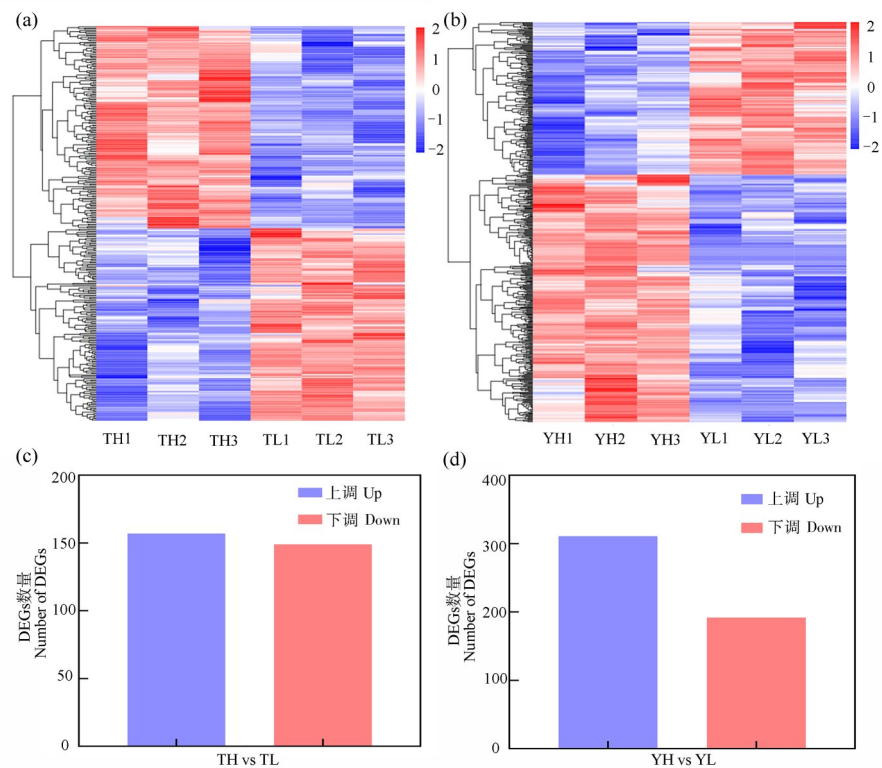
2.3 不同猪种在高海拔和低海拔下肺脏组织的差异表达基因筛选

转录组数据显示在高海拔的藏猪和约克夏猪之间有 19 680 个 DEGs 表达, 在低海拔的藏猪和约克夏猪之间有 19 386 个 DEGs 表达。在 TH 和 YH

组中, 发现了 462 个 DEGs, 其中 210 个基因上调, 252 个基因下调(图 2(c))。同样, TL 和 YL 组有 694 个 DEGs, 其中 423 个基因上调, 271 个基因下调(图 2(d))。低海拔下藏猪中前 10 个显著上调和下调基因见表 4, 高海拔下前 10 个显著上调和下调基因见表 5。

2.4 不同海拔同一品种中肺脏组织差异表达基因的 GO 功能富集分析和 KEGG 功能分析

对转录组测序鉴定的不同海拔下藏猪的 DEGs 进行 GO 和 KEGG 功能富集分析, 发现 DEGs 富集于 9 个 GO 通路和 6 个 KEGG 通路。GO 分析显著富集了胶原纤维组织、细胞外基质组织、细胞外空间、细胞外区域、细胞外基质、基底膜、胶原三聚体、细胞表面和细胞外基质结构成分等($FDR < 0.01$) (图 3(a)); KEGG 分析显著富集了蛋白质消化与吸收、细胞外基质-细胞外基质受体相互作用、变形虫



(a)藏猪在不同海拔下肺脏组织的差异表达基因的热图;(b)约克夏猪在不同海拔下肺脏组织的差异表达基因的热图;(c)藏猪在不同海拔下肺脏组织的差异表达基因中上调和下调基因的柱状图;(d)约克夏猪在不同海拔下肺脏组织的差异表达基因中上调和下调基因的柱状图。
(a) Heatmap of differentially expressed genes in the lung tissue of Tibetan pigs at different altitudes; (b) Heatmap of differentially expressed genes in the lung tissue of Yorkshire pigs at different altitudes; (c) Bar chart of upregulated and downregulated genes among differentially expressed genes in the lung tissue of Tibetan pigs at different altitudes; (d) Bar chart of upregulated and downregulated genes among differentially expressed genes in the lung tissue of Yorkshire pigs at different altitudes.

图 1 在不同海拔下藏猪和约克夏猪肺脏组织的差异基因表达分析

Fig. 1 Differential gene expression analysis of lung tissue between Tibetan pigs and Yorkshire pigs at different altitudes

表 2 不同海拔下藏猪肺脏组织中前 10 个差异表达基因信息

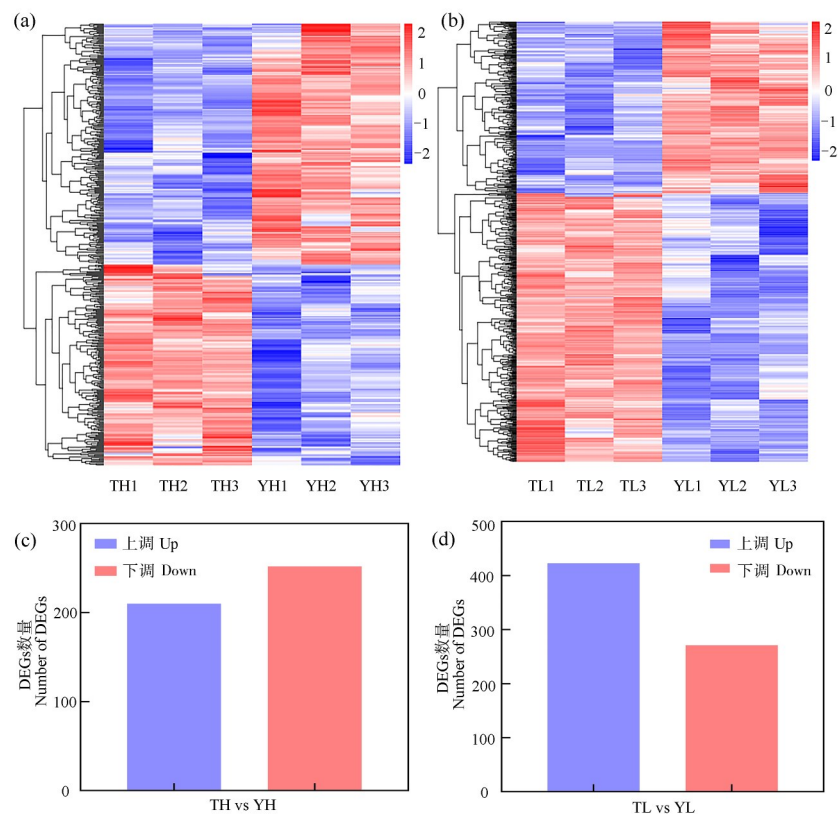
Table 2 Information on the top 10 differentially expressed genes in the lung tissue of Tibetan pigs at different altitudes

基因 ID Gene ID	基因 Gene	log ₂ Fold change	P 值 P value	上调/下调 Up/Down
ENSSSCG00000036841	<i>RF01881</i>	11.626 844 790	3.38×10^{-18}	Up
ENSSSCG00000033718	<i>RF02266</i>	10.419 292 630	5.06×10^{-14}	
ENSSSCG00000008998	ENSSSCG00000008998	8.073 410 246	9.58×10^{-7}	
ENSSSCG00000024314	<i>FGG</i>	6.751 676 150	2.65×10^{-4}	
ENSSSCG00000035347	ENSSSCG00000035347	6.220 598 958	6.54×10^{-3}	
ENSSSCG00000040795	ENSSSCG00000040795	-7.403 744 692	4.42×10^{-6}	Down
ENSSSCG00000024911	ENSSSCG00000024911	-4.321 141 664	2.9×10^{-3}	
ENSSSCG00000017320	<i>RPRML</i>	-4.230 061 990	2.23×10^{-3}	
ENSSSCG00000037547	<i>SLC17A3</i>	-3.631 355 884	8.13×10^{-4}	
ENSSSCG00000012003	ENSSSCG00000012003	-3.588 985 085	5.42×10^{-4}	

表3 不同海拔下约克夏猪肺脏组织中前10个差异表达基因的信息

Table 3 Information on the top 10 differentially expressed genes in the lung tissue of Yorkshire pigs at different altitudes

基因 ID Gene ID	基因 Gene	log ₂ Fold change	P 值 P value	上调/下调 Up/Down
ENSSSCG00000002483	ENSSSCG00000002483	10.011 542 360	2.29×10^{-8}	Up
ENSSSCG00000010780	<i>CYP2E1</i>	9.941 204 314	5.68×10^{-7}	
ENSSSCG00000040910	<i>APOH</i>	9.727 632 723	3.97×10^{-7}	
ENSSSCG00000002476	<i>SERPINA1</i>	9.596 387 214	2.02×10^{-6}	
ENSSSCG000000020750	ENSSSCG000000020750	9.572 976 828	4.11×10^{-14}	
ENSSSCG00000034871	ENSSSCG00000034871	-7.403 744 692	2.48×10^{-6}	Down
ENSSSCG00000039870	ENSSSCG00000039870	-4.321 141 664	1.39×10^{-5}	
ENSSSCG00000032263	ENSSSCG00000032263	-4.230 061 990	9.95×10^{-5}	
ENSSSCG00000005385	<i>NR4A3</i>	-3.631 355 884	3.43×10^{-22}	
ENSSSCG00000036859	ENSSSCG00000036859	-3.588 985 085	7.37×10^{-14}	



(a)高海拔下藏猪和约克夏猪的肺脏组织中差异表达基因热图;(b)低海拔下藏猪和约克夏猪的肺脏组织中差异表达基因热图;(c)高海拔下藏猪和约克夏猪的肺脏组织差异表达基因中上调和下调基因柱状图;(d)低海拔下藏猪和约克夏猪的肺脏组织差异表达基因中上调和下调基因柱状图。

(a) Heatmap of differentially expressed genes in the lung tissue of Tibetan pigs and Yorkshire pigs at high altitudes; (b) Heatmap of differentially expressed genes in the lung tissue of Tibetan pigs and Yorkshire pigs at low altitudes; (c) Bar chart of upregulated and downregulated genes among differentially expressed genes in the lung tissue of Tibetan pigs and Yorkshire pigs at high altitudes; (d) Bar chart of upregulated and downregulated genes among differentially expressed genes in the lung tissue of Tibetan pigs and Yorkshire pigs at low altitudes.

图2 高海拔和低海拔下不同猪种肺脏组织中差异基因表达分析

Fig. 2 Differential gene expression analysis in the lung tissue of different pig breeds at high and low altitudes

表 4 低海拔下不同猪种的肺脏组织中差异表达前 10 个差异表达基因信息

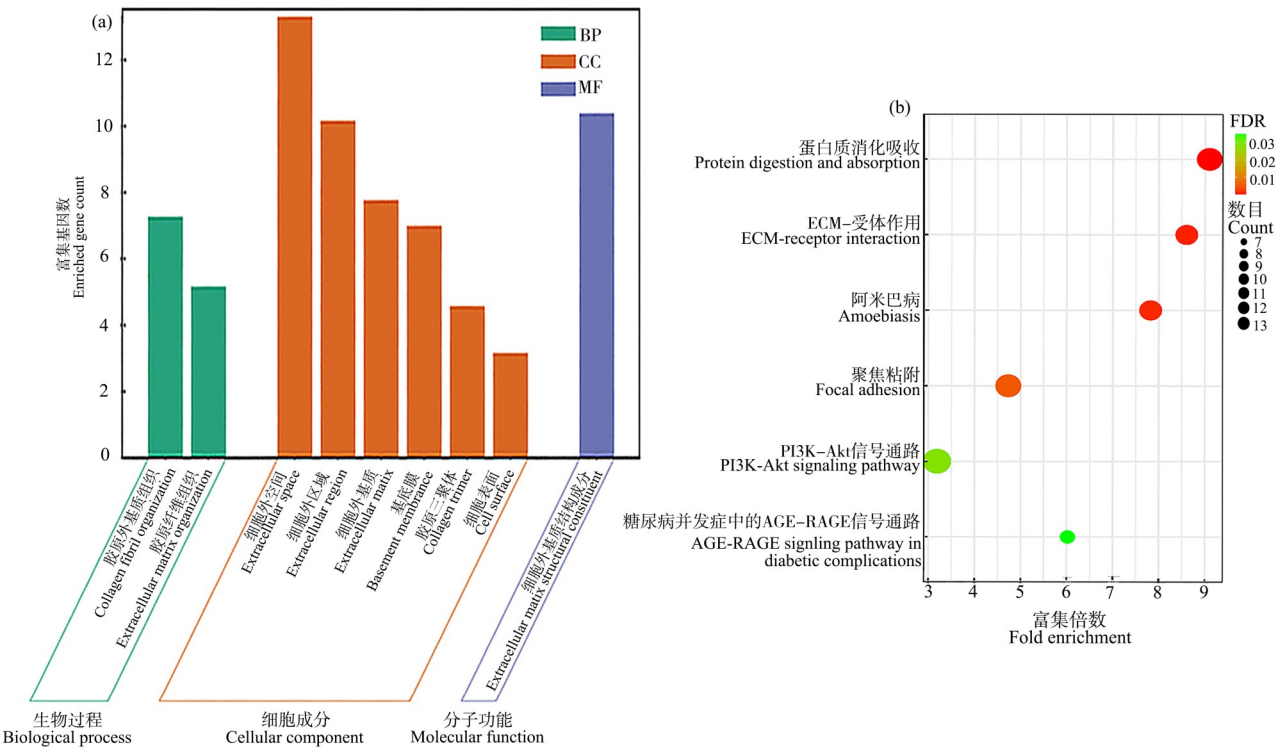
Table 4 Information on the top 10 differentially expressed genes in lung tissue of different pig breeds at low altitudes				
基因 Gene	基因 ID Gene ID	log ₂ Fold change	P 值 P value	上调/下调 Up/Down
ENSSSCG00000034866	ENSSSCG00000034866	4.874 096 798	1.54×10^{-65}	Up
ENSSSCG00000039926	ENSSSCG00000039926	2.515 957 494	2.35×10^{-47}	
ENSSSCG00000029066	ENSSSCG00000029066	1.742 342 232	7.09×10^{-32}	
PGC	ENSSSCG00000001625	3.376 657 689	4.05×10^{-29}	
NREP	ENSSSCG00000034993	1.991 226 250	2.05×10^{-25}	
DEPP1	ENSSSCG00000022256	-2.304 447 064	7.09×10^{-32}	Down
BCL2L15	ENSSSCG00000038970	-2.365 362 696	1.72×10^{-26}	
ENSSSCG00000008954	ENSSSCG00000008954	-3.092 183 666	8.88×10^{-19}	
HIST1H1D	ENSSSCG00000001137	-1.540 252 615	9.78×10^{-19}	
NR4A3	ENSSSCG00000005385	-1.968 959 740	1.86×10^{-18}	

表 5 高海拔下不同猪种的肺脏组织中前 10 个差异表达基因的信息

Table 5 Information on the top 10 differentially expressed genes in lung tissue of different pig breeds at high altitudes				
基因 Gene	基因 ID Gene ID	log ₂ Fold change	P 值 P value	上调/下调 Up/Down
ENSSSCG00000000207	ENSSSCG00000000207	3.025 182 865	1.88×10^{-55}	Up
ENSSSCG00000028695	ENSSSCG00000028695	3.796 684 971	9.24×10^{-24}	
PER1	ENSSSCG00000017983	1.387 978 092	1.52×10^{-15}	
WSCD1	ENSSSCG00000017894	1.677 956 690	2.27×10^{-15}	
ARMCX2	ENSSSCG00000012510	1.682 872 590	2.98×10^{-15}	
PAH	ENSSSCG00000000856	-1.684 162 535	2.72×10^{-17}	Down
RGS5	ENSSSCG00000037821	-2.522 848 942	1.91×10^{-15}	
GJB1	ENSSSCG00000012394	-2.502 587 117	9.74×10^{-15}	
ENSSSCG00000038429	ENSSSCG00000038429	-1.368 380 096	9.74×10^{-15}	
ANKRD1	ENSSSCG00000010461	-2.897 545 316	2.01×10^{-14}	

病、点粘附、PI3K-Akt 信号通路和在糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等(FDR<0.01)(图 3(b))。挑选出其中与低氧适应性相关的通路,再引用 FPKM 值来展示各组中低氧适应相关基因的表达情况,从藏猪的基因表达情况(表 6)可以看到,在高海拔环境中 *TNC*、*COL1A2*、*COL4A5*、*COL1A1*、*COL4A4*、*COL6A6* 和 *COL4A2* 的表达量极显著低于低海拔($P<0.01$),表现为明显下调。另外,*LAMC3* 的表达量显著高于低海拔($P<0.05$),表现为上调。

同时,对转录组测序鉴定的不同海拔下约克夏猪的 DEGs 进行 GO 和 KEGG 功能富集分析,发现 DEGs 富集于 12 个 GO 通路和 5 个 KEGG 通路。GO 分析显著富集了血液凝固、纤溶、细胞外空间、胞膜外侧、细胞外区域、血小板 α 颗粒、纤维蛋白原复合物、上皮细胞膜顶部、胞膜的整合组分、乳糜微粒、丝氨酸型内切肽酶抑制剂活性和肝素结合等(FDR<0.01)(图 4(a))。KEGG 分析显著富集了补体和凝血级联反应、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、代谢通路、视黄醇代谢和氨基酸生物合成等(FDR<0.01)(图 4(b))。挑选



(a)不同海拔地区下藏猪肺脏组织中差异表达基因的GO功能富集分析;(a)不同海拔地区下藏猪肺脏组织中差异表达基因的KEGG 富集分析。
(a) GO functional enrichment analysis of differentially expressed genes in Tibetan pig lung tissue at different altitudes; (b) KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes in Tibetan pig lung tissue at different altitudes.

图3 不同海拔下藏猪肺脏组织差异表达基因的功能富集分析

Fig. 3 Functional enrichment analysis of differentially expressed genes in Tibetan pig lung tissue at different altitudes

表6 藏猪肺脏组织中与低氧适应有关基因的表达情况

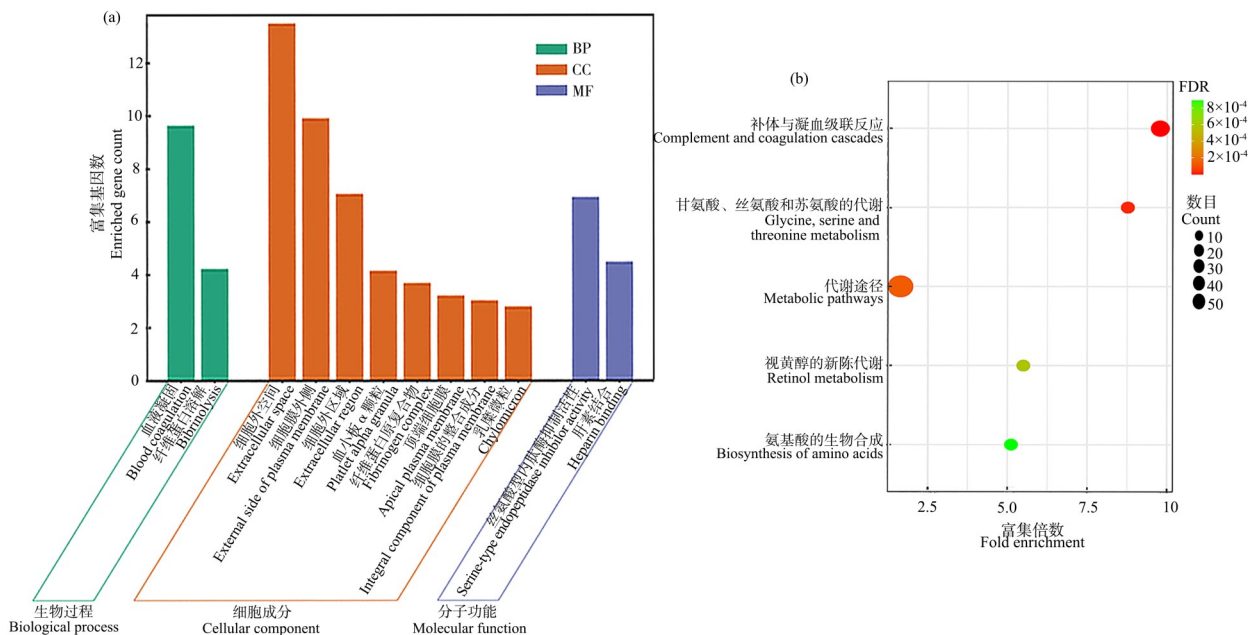
Table 6 Gene expression related to hypoxic adaptation in Tibetan pig lung tissue

基因 Gene	FPKM		P 值 P value	上调/下调 Up/Down
	TL	TH		
LAMC3	0.24±0.19	1.45±0.54	0.047	Up
TNC	43.08±5.39	13.31±4.89	0.002	
COL1A2	160.98±4.40	51.46±8.80	0.000	
COL4A5	25.48±2.75	10.68±2.09	0.002	
COL1A1	161.16±15.21	46.68±13.22	0.001	Down
COL4A4	21.47±1.88	7.96±2.27	0.002	
COL6A6	11.40±2.44	1.46±0.73	0.014	
ITGA11	118.77±12.47	50.56±21.08	0.010	

注: $P<0.05$ 为差异显著, $P<0.01$ 为差异极显著, Null 为无效值。下同。FPKM 表示每百万映射序列中每千碱基转录本的片段数。下同。
Note: $P<0.05$ indicates significant difference, $P<0.01$ indicates highly significant difference, and null indicates an invalid value. The same as below. FPKM represents fragments per kilobase of transcript per million mapped reads. Same as below.

出其中与低氧适应性相关的通路,再引用 FPKM 值来展示各组中低氧适应相关基因的表达情况,从约克夏猪的基因表达情况(表 7)可以看到,在高海拔环境中 PAGAM2 的表达量显著高于低海拔($P<0.05$),显示

出上调趋势。
2.5 同一海拔不同品种中差异表达基因的 GO 功能富集分析和 KEGG 功能分析
对转录组测序鉴定的低海拔和高海拔的 DEGs



(a)不同海拔下约克夏猪肺脏组织中差异表达基因的GO富集分析;(b)不同海拔下约克夏猪肺脏组织中差异表达基因的KEGG功能富集分析。

(b) GO functional enrichment analysis of differentially expressed genes in Yorkshire pigs at low and high altitudes;(b) KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes in Yorkshire pigs at low and high altitudes.

图 4 不同海拔下约克夏猪肺脏组织中差异表达基因的功能富集分析

Fig. 4 KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed genes in Yorkshire pigs at different breeds

表 7 约克夏猪肺脏组织中与低氧适应有关基因的表达情况

Table 7 Expression of genes related to hypoxia adaptation in Yorkshire pigs at different altitudes

基因 Gene	FPKM		P 值 P value	上调/下调 Up/Down
	YL	YH		
DMGDH	0.00±0.00	0.13±0.11	Null	
BHMT	0.03±0.03	2.17±2.93	0.334	
PHGDH	1.59±0.45	4.13±1.33	0.068	
ALAS2	1.86±0.77	5.90±3.46	0.175	Up
SARDH	0.03±0.00	0.25±0.18	0.171	
AGXT	1.55±0.49	7.00±3.64	0.119	
PGAM2	0.33±0.08	0.92±0.22	0.033	
SHMT1	2.43±0.71	1.19±0.31	0.077	Down

进行GO和KEGG功能富集分析。为进一步分析不同海拔藏猪的DEGs,进行了GO和KEGG通路富集分析。低海拔的DEGs富集于8个GO通路和5个KEGG通路。GO分析显著富集了细胞外基质组织、细胞表面受体信号通路、胶原纤维组织、细胞外基质、细胞外空间、质膜外侧、细胞外区域和细胞

外基质结构成分(FDR<0.01)(图 5(a)),FDR<0.01;KEGG分析显著富集了蛋白质消化与吸收、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用、ECM-受体相互作用、IL-17信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用等(FDR<0.01)(图 5(b))。筛选与低氧适应有关的通路,并引用FPKM值来展

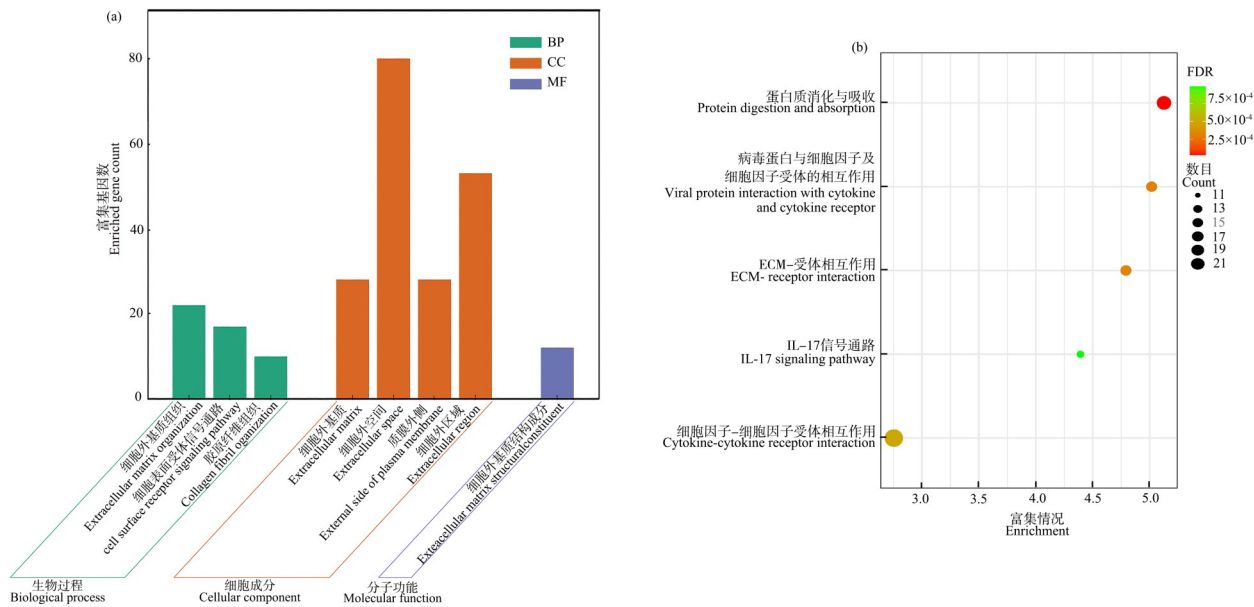
示各组中低氧适应相关基因的表达情况,如表8所示。在低海拔环境下藏猪中*CD1E*、*SCGB1A1*和*CRISP3*的表达量极显著高于约克夏中的表达量($P<0.01$),*CRISPLD2*、*DEFB1*和*CCL11*的表达量显著低于约克夏猪中的表达量($P<0.05$)。

高海拔的DEGs富集于10个GO通路和4个KEGG通路。GO分析显著富集了免疫反应、中性粒细胞趋化、细胞外空间、细胞外区域、质膜外侧、血小板 α 颗粒、纤维蛋白原复合物、细胞外基质、丝氨酸型内切肽酶抑制活性和肝素结合等($FDR<0.01$)(图6(a))。KEGG分析显著富集了补体和凝血级联反应、吞噬体、病毒蛋白与细胞因子及细胞

因子受体的相互作用、视黄醇代谢等($FDR<0.01$)(图6(b))。筛选与低氧适应有关的通路,并引用FPKM值来展示各组中低氧适应相关基因的表达情况,如表9所示。在高海拔环境下藏猪中*CRISPLD2*、*SCGB1A1*的表达量极显著高于约克夏中的表达量($P<0.01$),*DEFB1*和*CCL11*的表达量显著低于约克夏猪中的表达量($P<0.05$)。

2.6 PPI网络的构建和中心基因的选择

将不同海拔下的藏猪和约克夏猪肺脏组织中的差异基因做Venn图(图7(a)),得到47个共同差异表达基因。将不同品种在高海拔和低海拔环境下肺脏组织中的差异基因做Venn图(图7(b)),得



(a)低海拔下不同猪种间肺脏组织差异表达基因;(b)低海拔下不同猪种间肺脏组织差异表达基因。
(a) GO functional enrichment analysis of differentially expressed genes in lung tissue between different pig breeds at low altitudes;
(b) KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes in lung tissue between different pig breeds at low altitudes.

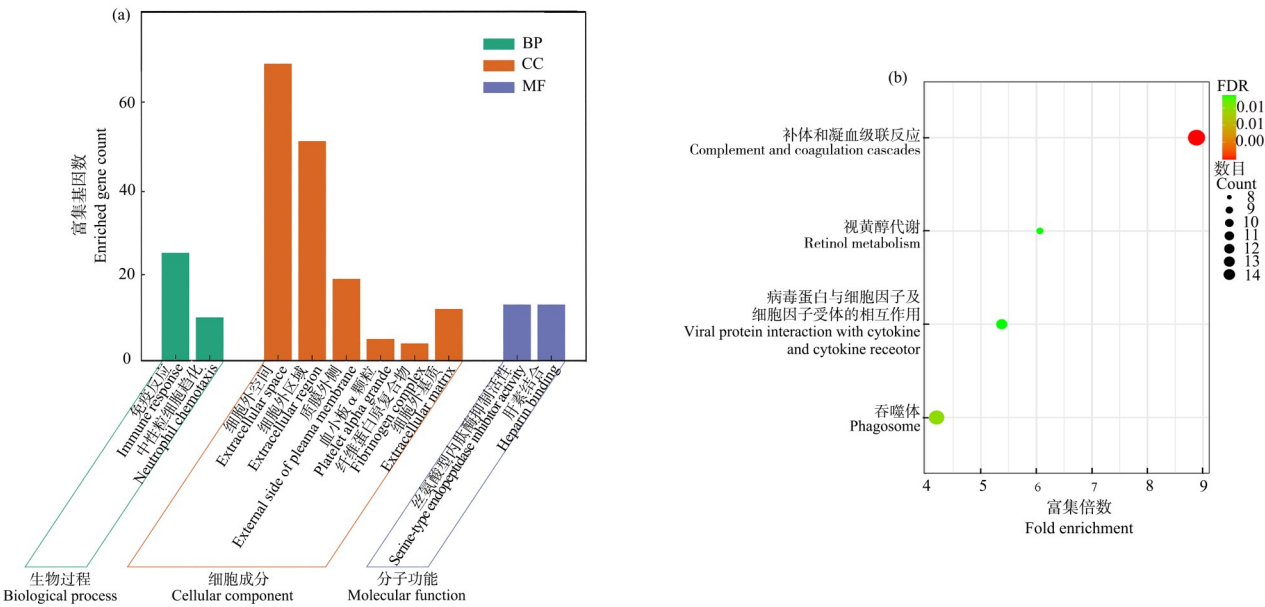
图5 低海拔下不同猪种间差异表达基因的功能富集分析

Fig. 5 Functional enrichment analysis of differentially expressed genes between different pig breeds at low altitudes

表8 低海拔下不同猪种肺脏中与低氧适应有关基因的表达情况

Table 8 Gene expression related to hypoxic adaptation in the lungs of different pig breeds at low altitudes.

基因 Gene	FPKM		P 值 P value	上调/下调 Up/Down
	TL	YL		
<i>CRISPLD2</i>	19.98±2.20	40.95±9.52	0.027	Up
<i>DEFB1</i>	6.48±1.52	16.74±4.44	0.017	
<i>CCL11</i>	0.35±0.06	1.30±0.59	0.0018	
<i>CD1E</i>	0.71±0.26	0.22±0.07	0.01	Down
<i>SCGB1A1</i>	4738.36±728.86	1377.45±892.32	0.0002	
<i>CRISP3</i>	36.65±10.64	2.41±2.80	0.0004	



(a)高海拔地区藏猪和约克夏猪差异表达基因;(b)高海拔下藏猪和约克夏猪差异表达基因。
(a) GO functional enrichment analysis of differentially expressed genes between Tibetan pigs and Yorkshire pigs in high-altitude regions; (b) KEGG enrichment analysis of differentially expressed genes between Tibetan pigs and Yorkshire pigs at high altitudes.

图 6 高海拔下不同猪种肺脏组织中的差异表达基因功能富集分析

Fig. 6 Functional enrichment analysis of differentially expressed genes in lung tissue of different pig breeds at high altitudes

表 9 高海拔下不同猪种肺脏中与低氧适应有关基因的表达情况

Table 9 Expression of genes related to hypoxia adaptation in the lungs of different pig breeds at high altitudes

基因 Gene	FPKM		P 值 P value	上调/下调 Up/Down
	TH	YH		
<i>DEFB1</i>	5.466 9±0.671 3	14.309 7±3.67	0.003	Up
<i>CCL11</i>	0.806 3±0.253 5	2.122 8±0.957 5	0.03	
<i>CD1E</i>	0.447 2±0.188 7	1.615 1±1.39	0.12	
<i>CRISPLD2</i>	25.819 2±5.15	11.080 7±2.48	0.004	Down
<i>SCGB1A1</i>	8 765.792 6±2 710.68	2 001.039 5±731.69	0.000 02	
<i>CRISP3</i>	38.440 8±34.34	7.557 9±0.6625	0.08	

到 92 个共同差异表达基因。之后将各组间共同差异表达基因输入到 *Sus scrofa* 的 STRING 数据库中,设置置信阈值为 0.400。然后,使用 Cytoscape v3.9.1 对结果数据进行可视化,以构建 PPI 网络,之后根据 Degree 值大小来挑选 hub 基因。在不同猪种差异基因的 PPI 网络中选择了 7 个 hub 基因(图 7(c)),包括 *SERPINA1*、*FGB*、*ALB*、*FGA*、*AMBP*、*SERPINC1* 和 *FGG*。在不同海拔下的差异基因中选择了 7 个 hub 基因(图 7(d)),包括 *CCL27*、

CCL11、*NPY*、*BDNF*、*CCR6*、*CCL2* 和 *CXCR3*。

3 讨论

在高原环境中,本土动物经过长期的进化,已经发展出独特的生理机制,以确保在低氧条件下其组织和细胞能够维持正常的代谢活动^[14-17]。研究发现,藏猪的肺组织展现出一些有利于氧气运输的组织学特征。例如,它们具有更发达的心脏组织和肺血管系统,这些组织学特征还有效促进氧气的运

间、胞膜外侧、细胞外区域、血小板 α 颗粒、纤维蛋白原复合物、顶端质膜、血浆膜的整合组分、乳糜微粒、丝氨酸型内切肽酶抑制活性和肝素结合。KEGG通路主要包括补体和凝血级联反应、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸代谢、代谢通路、视黄醇代谢和氨基酸生物合成。这些变化很可能是对高海拔环境的适应结果。补体和凝血级联反应在免疫应答和血液凝集中起着关键作用。研究表明,通过构建低氧大鼠模型,肝脏与凝血相关的基因表达显著上调,这表明低氧条件可能通过激活动物体内的凝血系统,帮助动物应对氧气供应不足的挑战^[28]。此外,氨基酸在多种生物过程中发挥重要作用,包括激素合成、抗氧化反应、免疫系统功能、神经递质合成、氮平衡和能量代谢^[29]。在低氧条件下,特定的氨基酸参与抗氧化反应,增加抗氧化剂(如谷胱甘肽)的合成,以抵消产生的活性氧化物^[30]。这些反应是生物体在应激条件下的一种适应性反应,旨在保护细胞免受氧化损伤的影响。

通过各组基因表达情况,可以看出藏猪肺脏组织中 *TNC*、*COL1A2*、*COL4A5*、*COL1A1*、*COL4A4*、*COL6A6*和*COL4A2*在低海拔环境下表现为显著性上调。其中*COL1A1*和*COL1A2*主要编码I型胶原蛋白的亚单位,广泛存在于结缔组织、皮肤、骨骼和肺部等。I型胶原蛋白在肺中的主要作用是提供结构支持和维持组织的完整性。研究表明,小鼠心肌细胞在缺氧后进行复氧处理之后,I型胶原蛋白的表达显著增强^[31]。*COL4A4*、*COL4A5*、*COL4A2*和*COL6A6*均参与编码VI型胶原蛋白。VI型胶原蛋白主要作用是维持肺泡的结构和功能。同时为肺泡基膜提供支撑,有助于保持肺组织的稳定性和弹性。全基因组测序结果也揭示了胶原蛋白基因与海拔高度变化之间存在较高相关性^[32]。其表达的变化有助于血管生成和血管重塑^[33]、肺泡表面张力的调节^[34]和ECM重塑^[35],从而优化肺结构以适应低氧环境。低海拔的牦牛通过上调胶原蛋白基因表达,增加胶原蛋白合成,从而有助于维持肺泡稳定性和隔膜灵活性。相反,随着海拔增加,牦牛肺组织中胶原蛋白基因的表达下降^[36],这与本研究得出的结果相似。胶原蛋白的减少可能是为了限制在高海拔环境中更丰富的弹性纤维功能,使哺乳动物能够适应缺氧和高海拔的恶劣环境。藏猪在低海拔环境下通过调节胶原蛋白相关基因的表达,增强了其肺部的结构支持能力,从而应对从低氧

到复氧的环境差异变化。在约克夏猪中*PAGAM2*于高海拔环境中表现出明显的上调趋势。磷酸氨基酸鸟苷酸环化酶激活剂2(*PAGAM2*)通常在调节氨基酸代谢和参与能量生成方面发挥作用,能够帮助细胞适应高海拔的代谢需求^[37-38]。在低氧环境中,氨基酸的可用性可能减少,导致细胞代谢不平衡,可能促使细胞通过调节氨基酸代谢来适应氧气缺乏,增强生存能力。藏猪和约克夏猪肺脏组织在不同环境下的低氧适应相关基因表现出显著差异,这一现象反映了不同海拔下各猪种的肺脏组织在应对环境压力时发挥着不同的生物学机制。

同时,在不同猪种同一海拔条件下肺脏组织中的差异表达基因进行鉴定。在低海拔中,鉴定了8个GO通路和5个KEGG通路,其中挑选出细胞外基质组织、细胞表面受体信号通路、胶原纤维组织、细胞外基质、细胞外空间、细胞外区域、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用、ECM-受体相互作用、IL-17信号通路和细胞因子-细胞因子受体相互作用等与低氧适应相关的通路。相较于高海拔环境来说,低海拔环境中通常具有较高的氧气浓度,生物体通常通过免疫修复、胶原蛋白合成和细胞外基质重塑等机制来调节对环境变化的适应。在高海拔中,鉴定了10个GO通路和4个KEGG通路。其中挑选出免疫反应、中性粒细胞趋化、细胞外基质、丝氨酸型内切肽酶抑制活性、补体和凝血级联反应、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用和视黄醇代谢等与低氧适应相关的通路。在高海拔地区,氧气浓度显著降低,高原地区生物通常通过免疫反应、代谢调节及细胞保护等多个方面来应对低氧环境的挑战。在高海拔低氧环境下,小鼠肠道组织结构及肠道菌群组成发生了显著改变,这些变化与免疫因子水平显著相关,反映了小鼠在低氧应激下肠道功能的适应性调整^[39]。丁元等^[40]研究发现,在不同海拔条件下的牦牛肾脏组织中与线粒体功能相关的基因表达发生变化,随着海拔升高,肾脏通过抑制线粒体融合或促进糖酵解途径,调整肾脏的代谢功能,以应对极端环境并维持其稳定性。通过收集进入高海拔3d的人群外周血中的单核细胞,证实了高海拔暴露可能引发初期的炎症反应,但随着适应过程的进行,细胞免疫反应逐渐趋于抑制,出现适应性免疫抑制现象^[41]。

为进一步探索这些差异基因之间的相互关系,利用STRING数据库构建了差异基因的蛋白质相

互作用网络,从而揭示其潜在的生物学功能和相互关联。在不同海拔下的藏猪和约克夏猪肺脏组织中的差异基因做 Veen 图分析,挑选出 47 个差异基因。结合 STRING 数据库绘制 PPI 网络,选择了 7 个 hub 基因,包括 *SERPINA1*、*FGB*、*ALB*、*FGA*、*AMBP*、*SERPINC1* 和 *FGG*。其中 *SERPINC1* 和 *SERPINA1* 都属于 Serpin 家族,二者都是急性期反应蛋白,在体内炎症反应或损伤时表达水平可能升高,但二者的作用机制并不相同。*SERPINC1* 主要通过抑制凝血因子的活性,确保凝血过程不会过度,防止异常的血栓形成。与 *FGB*、*FGA* 和 *FGG* 共同参与血液凝固、纤维蛋白的生成或调节,在凝血过程中起着关键作用。王珍等^[42]通过构建了低氧下大鼠模型,发现低氧条件可能激活大鼠凝血系统,从而增加血栓形成的风险。*SERPINA1* 基因编码的 Alpha-1 Antitrypsin(AAT)是一种重要的抑制蛋白酶的蛋白质。它主要作用于肺部,抑制弹性蛋白酶(Elastase)等蛋白酶的活性,防止这些蛋白酶破坏肺部组织中的弹性纤维,在保护肺部免受过度炎症和破坏方面起着关键作用。在人类医学中,就有着利用蛋白酶抑制剂来治疗肺纤维化的例子^[43]。*ALB* 在肺部具有抗氧化和抗炎性质,参与调节肺部炎症和纤维化,因此是潜在的生物标志物。*AMBP* 是一个前体蛋白,经蛋白水解后产生双胺酸和 α -1-微球蛋白(A1M)。A1M 是一种具有还原性、血红蛋白结合和自由基结合活性的抗氧化剂和组织清理蛋白。在人类医学领域中,研究发现 A1M 可能通过清除自由基、保护细胞膜和抑制炎症反应等,从而减轻由氧化应激引起的组织损伤,这使得 A1M 在治疗氧化应激导致的相关疾病中表现出广泛的临床应用价值^[44-46]。整体而言,在不同猪种对于高海拔适应过程中,这些基因在调节机体免疫、炎症反应和组织保护中起到了协同作用。之后在不同品种在高海拔和低海拔环境下肺脏组织中的差异基因做 Veen 分析,挑选出 92 个差异基因。并结合 STRING 数据库绘制了 PPI 网络,从中选择了 7 个 hub 基因,包括 *CCL27*、*CCL11*、*NPY*、*BDNF*、*CCR6*、*CCL2* 和 *CXCR3*。其中 *CCL27*、*CCL11* 和 *CCL2* 都是属于趋化因子(Chemokines)家族,该家族能够通过特定受体结合,调节免疫细胞迁移的信号分子,从而帮助机体更好地适应低氧环境。*NPY* 和 *BDNF* 均在中枢神经系统中发挥重要作用,

同时有研究表明,*NPY* 和 *BDNF* 可能通过相互作用共同调节神经系统的功能,影响神经保护、抗炎反应及大脑的可塑性。关于 *BDNF* 及其与 *NPY* 相互作用的已被证明,其中 *BDNF* 过表达可显著增加 *NPY* mRNA 和蛋白水平^[47]。*NPY* 通过作用于 *BDNF* 间接影响营养微环境,神经营养因子起桥梁作用,从而提供支持正常神经元活动的营养作用^[48-49]。综上所述,这些 hub 基因可能在猪对高海拔适应过程中发挥关键作用,对这些基因的研究有助于更深入地了解藏猪和其他适应高海拔环境动物的生物特征。

4 结 论

本研究对不同海拔下藏猪和约克夏猪的肺脏组织进行转录组测序,将得到的数据分为不同海拔间处理以及不同猪种间处理,对筛选出的差异基因通过功能富集、绘制调控网络、挑选中枢基因等方法进行了全面分析,同时分析不同处理下基因表达的差异性。最终在不同海拔间筛选出 *SERPINA1*、*FGB*、*ALB*、*FGA*、*AMBP*、*SERPINC1* 和 *FGG*,共 7 个 hub 基因。在不同猪种间筛选出 *CCL27*、*CCL11*、*NPY*、*BDNF*、*CCR6*、*CCL2* 和 *CXCR3*,共 7 个 hub 基因。这些基因在低氧适应过程中发挥了不同的作用,本研究可为今后探究不同猪种对于不同海拔的适应能力提供参考。

参考文献 References

- [1] 耿志刚,刘红梅. CGRP 通过 ALKBH5/m6A 抑制自噬促进缺氧/复氧心肌细胞增殖[J]. 解剖学研究, 2024, 46(2): 123-131
Geng Z G, Liu H M. CGRP inhibits autophagy and promotes the proliferation of hypoxia/reoxygenation cardiomyocytes through ALKBH5/m6A [J]. *Anatomy Research*, 2024, 46(2): 123-131 (in Chinese)
- [2] 李云权,段宗刚,鲍海龙,王清腾,安洪鑫,夏侯鸾达,王旭,蒋孟庭,周海燕,罗振华,李伟. 棕榈油酸在缺氧/复氧心肌细胞焦亡中的作用及机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(6): 1006-1012
Li Y Q, Duan Z G, Bao H L, Wang Q T, An H X, Xiahou L D, Wang X, Jiang M T, Zhou H Y, Luo Z H, Li W. The role and mechanism of palmitoleic acid in the pyroptosis of cardiomyocytes hypoxia/reoxygenation-induced injury [J]. *Acta Universitatis Medicis*, 2024, 59(6): 1006-1012 (in Chinese)
- [3] 陈华. 藏猪在青藏高原独特生态环境下的养殖适应性研究[J]. 畜牧业环境, 2023, (20): 99-101
Chen H. Adaptability of Tibetan pigs to the unique ecological environment of the Qinghai-Tibet Plateau [J]. *Livestock and Environment*, 2023, (20): 99-101 (in Chinese)

- [4] Hsia C C W, Carbayo J J, Yan X, Bellotto D J. Enhanced alveolar growth and remodeling in Guinea pigs raised at high altitude [J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2005, 147(1):105-115
- [5] 张康, 巴桑珠扎, 次仁罗布, 旦增洛桑, 尼玛仓决, 斯朗旺姆, 普布曲珍, 德吉玉珍, 索朗曲吉. 高原动物低氧适应的表现遗传学机制研究[J]. 中国畜牧兽医, 2024, 51(4): 1582-1592
- Zhang K, Basang Z Z, Ciren L B, Danzeng L S, Nima C J, Sirlang W M, Pubu Q Z, Deji Y Z, Solang Q J. Study on the epigenetic mechanism of hypoxic adaptation in plateau animals[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2024, 51(4): 1582-1592 (in Chinese)
- [6] 马有花, 拉门措, 崔云斌, 邹登朗. 青藏高原生物进化适应的研究进展[J]. 青海草业, 2022, 31(3): 55-59
- Ma Y H, Lamencuo, Cui Y B, Zou D L. Progress in the evolutionary Adaptation of organisms on the Tibet Plateau[J]. *Qinghai Prataculture*, 2022, 31(3): 55-59 (in Chinese)
- [7] 杨天良, 杨雅楠, 王彪, 蔡原, 王欣荣, 王立忠, 李卓航, 赵生国. 藏猪适应高原低氧环境的肺脏血管铸型特征[J]. 中国兽医学报, 2021, 41(3): 526-531
- Yang T L, Yang Y N, Wang B, Cai Y, Wang X R, Wang L Z, Li Z H, Zhao S G. characteristics of pulmonary vascular casting in Tibetan pigs adapted to the hypoxic environment at high altitude[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2021, 41(3): 526-531 (in Chinese)
- [8] 杨麒天, 吴生瑞, 杨春旭, 杨雅楠, 蔡原. 藏猪心肌细胞对低氧环境的适应性特征[J]. 四川农业大学学报, 2023, 41(3): 509-514, 545
- Yang Q T, Wu S R, Yang C X, Yang Y N, Cai Y. Adaptive characteristics of Tibetan Pig's cardiomyocytes to hypoxic environment [J]. *Journal of Sichuan Agricultural University*, 2023, 41(3): 509-514, 545 (in Chinese)
- [9] 赵坤钰, 李优, 南新营, 李耀东. 基于肝脏转录组测序对不同海拔喜马拉雅旱獭的低氧适应性研究[J]. 野生动物学报, 2024, 45(2): 305-313
- Zhao K Y, Li Y, Nan X Y, Li Y D. Liver transcriptome sequencing-based adaptation to Hypoxia in Himalayan marmot at different altitudes [J]. *Chinese of Wildlife*, 2024, 45(2): 305-313 (in Chinese)
- [10] Shang P, Zhang B, Li P, Ahmed Z, Hu X X, Chamba Y, Zhang H. Plateau adaptation gene analyses reveal transcriptomic, proteomic, and dual omics expression in the lung tissues of Tibetan and Yorkshire Pigs [J]. *Animals*, 2022, 12(15): 1919
- [11] Duan M Q, Wang Z M, Guo X Y, Wang K J, Liu S Y, Zhang B, Shang P. Integrated analysis of transcriptomic and proteomic analyses reveals different metabolic patterns in the livers of Tibetan and Yorkshire pigs [J]. *Animal Bioscience*, 2021, 34(5): 922-930
- [12] 张博, 强巴央宗, 李庆岗, 杨玉增, 王志秀, 班冬梅, 张浩. 藏猪内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因的表达与低氧适应分析[J]. 中国农业大学学报, 2013, 18(5): 104-108
- Zhang B, Qiang B Y, Li Q G, Yang Y Z, Wang Z X, Ban D M, Zhang H. Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene expression and hypoxia adaptation analysis in Tibetan pig[J]. *Journal of China Agricultural University*, 2013, 18(5): 104-108 (in Chinese)
- [13] Gong X L, Zheng M, Zhang J, Ye Y R, Duan M Q, Chamba Y, Wang Z B, Shang P. Transcriptomics-based study of differentially expressed genes related to fat deposition in Tibetan and Yorkshire pigs [J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 919904
- [14] 德吉, 孙珂欣, 罗琪, 阿旺措吉, 王小龙, 吴玉江. 藏羊和牦牛的生理特征及高原适应性分子遗传学研究进展[J]. 家畜生态学报, 2022, 43(4): 1-7
- De J, Sun K X, Luo Q, Awangcuoji, Wang X L, Wu Y J. Physiological characteristics and molecular genetics study of Tibetan sheep, goats and yak adaptation to highland [J]. *Journal of Domestic Animal Ecology*, 2022, 43(4): 1-7 (in Chinese)
- [15] 桑多成, 崔云斌, 王瑶, 拉门措, 龙主多杰, 邹登朗. 青藏高原特有动植物低氧适应机制的研究进展[J]. 青海草业, 2022, 31(1): 27-30
- Sang D C, Cui Y B, Wang Y, La M C, Long Z J, Zou D L. Progress in the hypoxia mechanism of endemic plants and plants on the Qinghai-Tibet Plateau[J]. *Qinghai Prataculture*, 2022, 31(1): 27-30 (in Chinese)
- [16] 赵禹, 张文才, 刘成武, 杨敏. 动物机体对高原低氧环境适应性的研究进展[J]. 畜牧与兽医, 2021, 53(12): 128-133
- Zhao Y, Zhang W C, Liu C W, Yang M. Progress in research on adaptation of animals to high altitude hypoxia environment[J]. *Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2021, 53(12): 128-133 (in Chinese)
- [17] Ayalew W, Chu M, Liang C N, Wu X Y, Yan P. Adaptation mechanisms of yak (Bos grunniens) to high-altitude environmental stress [J]. *Animals*, 2021, 11(8): 2344
- [18] 张晨, 刘斯汝, 蔡勇, 李国蓉, 何灵芝, 蔡建亮, 罗文学, 阿依木古丽. 藏山羊与藏绵羊肺组织结构的对比研究[J]. 动物学杂志, 2019, 54(5): 687-692
- Zhang C, Liu S R, Cai Y, Li Y R, He L Z, Cai J L, Luo W X, Ayigul. Comparison of lung microstructure between Tibetan goat and Tibetan sheep [J]. *Chinese Journal of Zoology*, 2019, 54(5): 687-692 (in Chinese)
- [19] Yang Y, Gao C, Yang T, Sha Y, Cai Y, Wang X, Yang Q, Liu C, Wang B, Zhao S. Characteristics of Tibetan pig lung tissue in response to a hypoxic environment on the Qinghai-Tibet Plateau [J]. *Archives Animal Breeding*, 2021, 64(1): 283-292
- [20] 张琦, 田慧丽, 嘎玛玉珍, 拉普, 赵满达, 郭瑞萍. 藏鸡高原低氧环境适应机制的研究进展[J]. 家禽科学, 2023, 45(11): 55-60
- Zhang Q, Tian H L, Ga M, La P, Zhao M D, Guo R P. Research progress on the adaptation mechanism of Tibetan chicken to the low oxygen environment of plateau[J]. *Poultry Science*, 2023, 45(11): 55-60 (in Chinese)
- [21] 贺慧慧, 田迷, 汪喜卫, 罗迅, 陶玲庆, 赵永清, 马宁, 李贞子. 牦牛代谢调控酶与低氧相关基因表达间的关联性研究[J]. 现代畜牧兽医, 2020(11): 23-26
- He Z H, Tian M, Wang X W, Luo X, Tao L Q, Zhao Y Q, Ma N, Li Z Z. Relationship between metabolic regulatory enzymes and hypoxia-related gene expression in yak [J]. *Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2020(11): 23-26 (in Chinese)
- [22] 马秀梅, 贺慧慧, 田迷, 汪喜卫, 罗迅, 赵永清, 李贞子. 牦牛高海拔下基因调控研究进展[J]. 畜牧兽医科学, 2019(18): 4-6
- Ma X M, He Z H, Tian M, Wang X W, Luo X, Zhao Y Q, Li Z Z. Research progress on gene regulation in yaks at high altitudes[J]. *Animal Husbandry and Veterinary Science*, 2019(18): 4-6 (in Chinese)
- [23] Qi X B, Zhang Q, He Y X, Yang L X, Zhang X M, Shi P, Yang L P, Liu Z H, Zhang F H, Liu F Y, Liu S M, Wu T Y, Cui C Y, Ouzhuluobu, Bai C J, Baimakangzhuo, Han J L, Zhao S G, Liang C N, Su B. The transcriptomic landscape of yaks reveals molecular pathways for high altitude adaptation[J]. *Genome Biology and Evolution*, 2019, 11

- (1): 72-85
- [24] 钟妮尔, 杨光, 安慧仙. 过表达 *FAM3A* 通过激活 PI3K/Akt 信号通路减轻低氧/复氧诱导的心肌细胞损伤[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(9): 1208-1216
- Zhong N, Yang G, An H X. Overexpression of *FAM3A* alleviates hypoxia/reoxygenation-induced injury of cardiomyocytes by activating of the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Journal of Shanxi Medical University*, 2023, 54(9): 1208-1216 (in Chinese)
- [25] 丁琦, 刘川川, 王泽, 周锐, 刘辉琦, 陈辛玲, 王生兰. 骨桥蛋白通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控低氧诱导的肺动脉平滑肌细胞自噬和增殖的机制探讨[J]. 解放军医学院学报, 2023, 44(5): 533-540, 548
- Ding Q, Liu C C, Wang Z, Zhou R, Liu H Q, Chen X L, Wang S L. OPN regulates hypoxia-induced autophagy and proliferation in pulmonary artery smooth muscle cells through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Academic Journal of Chinese PLA Medical School*, 2023, 44(5): 533-540, 548 (in Chinese)
- [26] Gan Z H, Powell F L, Zambon A C, Buchholz K S, Fu Z X, Ocorr K, Bodmer R, Moya E A, Stowe J C, Haddad G G, McCulloch A D. Transcriptomic analysis identifies a role of PI3K-Akt signalling in the responses of skeletal muscle to acute hypoxia *in vivo* [J]. *The Journal of Physiology*, 2017, 595(17): 5797-5813
- [27] 吴佩亮, 王良兴, 黄晓颖. 汉黄芩素通过调控 miR-451/PI3K/AKT/RXRA/Bcl-2 信号通路改善低氧诱导的肺动脉高压[J]. 温州医科大学学报, 2024, 54(3): 173-183
- Wu P L, Wang L X, Huang X Y. Wogonin protects hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension via regulating miR-451/PI3K/AKT/RXRA/Bcl-2 signaling pathway [J]. *Journal of Wenzhou Medical University*, 2024, 54(3): 173-183 (in Chinese)
- [28] 王珍, 张培莉, 杨发满, 崔森. 低氧模型大鼠肝脏凝血因子表达水平[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 2989-2992
- Wang Z, Zhang P L, Yang F M, Cui S. Expression level of coagulation factors in rat liver of hypoxic model rats [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2023, 43(12): 2989-2992 (in Chinese)
- [29] Zhang S H, Zeng X F, Ren M, Mao X B, Qiao S Y. Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: A review [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2017, 8(1): 10
- [30] Wassie T, Duan X Y, Xie C Y, Wang R X, Wu X. Dietary Enteromorpha polysaccharide-Zn supplementation regulates amino acid and fatty acid metabolism by improving the antioxidant activity in chicken [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2022, 13(1): 18
- [31] Hu C P, Dandapat A, Liu Y, Hermonat P L, Mehta J L. Blockade of hypoxia-reoxygenation-mediated collagen type I expression and MMP activity by overexpression of TGF- β 1 delivered by AAV in mouse cardiomyocytes [J]. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 2007, 293(3): H1833-H1838
- [32] Wiener P, Robert C, Ahbara A, Salavati M, Abebe A, Kebede A, Wragg D, Friedrich J, Vasoya D, Hume D A, Djikeng A, Watson M, Prendergast J G D, Hanotte O, Mwacharo J M, Clark E L. Whole-genome sequence data suggest environmental adaptation of Ethiopian sheep populations [J]. *Genome Biology and Evolution*, 2021, 13(3): evab014
- [33] Minor A J, Coulombe K L K. Engineering a collagen matrix for cell-instructive regenerative angiogenesis. *Journal of Biomedical Materials Research Part B, Applied Biomaterials*, 2020, 108(6): 2407-2416
- [34] Shi L Z, Herrmann J, Bou Jawde S, Bates J H T, Nia H T, Suki B. Modeling the influence of gravity and the mechanical properties of elastin and collagen fibers on alveolar and lung pressure-volume curves [J]. *Scientific Reports*, 2022, 12(1): 12280
- [35] Zhang W J, Lin Q X, Zhang Y, Liu C T, Qiu L Y, Wang H B, Wang Y M, Duan C M, Liu Z Q, Zhou J, Wang C Y. The reconstruction of lung alveolus-like structure in collagen-matrigel/microcapsules scaffolds *in vitro* [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2011, 15(9): 1878-1886
- [36] Li J Y, Huang N T, Zhang X, Sun C, Chen J R, Wei Q. Changes of collagen content in lung tissues of plateau yak and its mechanism of adaptation to hypoxia [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e18250
- [37] Huo D, Zhang L B, Yang H S, Sun L N. Adaptation to hypoxic stress involves amino acid metabolism: A case in sea cucumber [J]. *Environmental Pollution*, 2023, 330: 121766
- [38] Graf A, Trofimova L, Ksenofontov A, Baratova L, Bunik V. Hypoxic adaptation of mitochondrial metabolism in rat cerebellum decreases in pregnancy [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 139
- [39] 秦鹏蕊, 王迦南, 刘诗颖, 王茜, 柴佳敏, 宋巧玥, 徐成丽. 模拟海拔 5000 m 低氧环境对小鼠肠道免疫和肠道菌群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1401-1407
- Qin P R, Wang J N, Liu S Y, Wang X, Chai J M, Song Q Y, Xu C L. Effects of simulated hypoxic environment at 5000 m altitude on intestinal immunity and gut microbiota in mice [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2022, 22(8): 1401-1407 (in Chinese)
- [40] 丁元, 赵芳芳, 胡江, 赵志东, 石斌刚, 李少斌. 不同海拔牦牛肾脏线粒体形态和功能相关基因表达特征分析[J]. 中国畜牧杂志, 2024, 60(11): 262-267
- Ding Y, Zhao F F, Hu J, Zhao Z D, Shi B G, Li S B. Analysis of the expression characteristics of genes related to mitochondrial morphology and function in the kidneys of yaks at different altitudes [J]. *Chinese Journal of Animal Husbandry*, 2024, 60(11): 262-267 (in Chinese)
- [41] Pham K, Vargas A, Frost S, Shah S, Heinrich E C. Changes in immune cell populations during acclimatization to high altitude [J]. *Physiological Reports*, 2024, 12(22): e70024
- [42] 王珍, 张培莉, 杨发满, 崔森. 低氧模型大鼠肝脏凝血因子表达水平[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(12): 2989-2992
- Wang Z, Zhang P L, Yang F M, Cui S. Expression level of coagulation factors in liver of hypoxic model rats [J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2023, 43(12): 2989-2992 (in Chinese)
- [43] Chen I C, Liu Y C, Wu Y H, Lo S H, Dai Z K, Hsu J H, Tseng Y H. Evaluation of proteasome inhibitors in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1543
- [44] Bergwik J, Kristiansson A, Allhorn M, Gram M, Åkerström B. Structure, functions, and physiological roles of the lipocalin α 1-microglobulin (*AIM*) [J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 645650
- [45] Kristiansson A, Davidsson S, Johansson M E, Piel S, Elmér E, Hansson M J, Åkerström B, Gram M. α 1-microglobulin (*AIM*) protects human proximal tubule epithelial cells from heme-induced damage *in vitro* [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(16): 5825

- [46] Aleksenko L, Åkerström B, Hansson E, Erlandsson L, Hansson S R. Pregnant alpha-1-microglobulin (*AIM*) knockout mice exhibit features of kidney and placental damage, hemodynamic changes and intrauterine growth restriction[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 20625
- [47] Xie Y X, Hayden M R, Xu B J. *BDNF* overexpression in the forebrain rescues Huntington's disease phenotypes in YAC128 mice [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2010, 30(44):14708-14718
- [48] Duarte-Neves J, Gonçalves N, Cunha-Santos J, Simões A T, den Dunnen W F A, Hirai H, Kügler S, Cavadas C, Pereira de Almeida L. Neuropeptide Y mitigates neuropathology and motor deficits in mouse models of Machado-Joseph disease [J]. *Human Molecular Genetics*, 2015, 24(19):5451-5463
- [49] Croce N, Gelfo F, Ciotti M T, Federici G, Caltagirone C, Bernardini S, Angelucci F. *NPY* modulates miR-30a-5p and *BDNF* in opposite direction in an *in vitro* model of Alzheimer disease: A possible role in neuroprotection [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2013, 376(1/2):189-195
- 责任编辑: 秦梅



第一作者简介: 王浩奇,男,河南鹤壁人,西藏农牧学院在读硕士研究生。



通讯作者简介: 商鹏,男,博士,教授,硕士研究生导师。现任中国畜牧兽医学会动物遗传育种学分会理事、中国野生动物创新联盟理事等。主要从事高原动物遗传资源保护与功能基因组研究,先后承担国家自然科学基金项目、西藏自治区重大科技专项、西藏自治区科技厅科技计划项目、林芝市巴宜区重点研发计划等科技项目 20 余项;制定 8 项西藏自治区地方标准;发表科研论文 200 余篇,其中 SCI 论文 50 余篇。获全国脱贫攻坚先进集体、全区脱贫攻坚先进个人、西藏自治区科学技术一、二、三等奖等。