

低氧預處理初探

彭逸豪^{1,2}、陳朝峰²

中國醫藥大學附設醫院呼吸治療科¹、國立台灣大學醫學院生理學研究所²

摘要

自從 18 世紀末氧氣被發現並分離以來已有超過兩百年的歷史，是目前被應用最廣泛的醫療氣體，被大量的使用於臨床上。雖然“低氧” (hypoxia) 對生物體的負面影響已經有非常多的研究與討論，但低氧 (或稱缺氧) 是否對人體百害而無一益？已有越來越多的科學證據顯示低氧可以透過一種現在被稱為“預處理”的機轉對生物體提供保護作用。本篇文章旨在經由文獻回顧，透過現有的微觀的科學證據，對低氧預處理的歷史緣由、可能的潛在分子機轉與相關的臨床應用做一初步的探討。(呼吸治療 2009;8(2):1-11)

關鍵字：低氧、預處理、活性氧族群、低氧誘導因子-1

通訊作者：陳朝峰 國立台灣大學醫學院生理學研究所

通訊地址：台北市中正區仁愛路一段一號 國立台灣大學醫學院生理學研究所

電話：(02) 23222954 (或傳真)

E-mail：chfochen@ntu.edu.tw

何謂預處理 (Preconditioning) ?

早在 1970 年代就有科學家發現：當動物遭受熱壓力 (約大於正常生長溫度 5°C) 時，會快速的刺激一群基因以產生某些蛋白質，這些蛋白質一開始被稱呼為熱休克蛋白 (heat shock protein)。¹ 一般被認為是熱休克反應 (heat shock response) 所造成的結果。若預先使動物暴露於上述較小的熱刺激後，可暫時性的讓該生物體抵抗繼之而來的，更為致命的熱刺激。這個現象，或被稱為熱耐受度 (thermotolerance) 的保護作用，開啓了之後許許多多的研究。及至 1986 年 Murry² 等人將狗的心臟左旋支結紮使其缺血造成梗塞，原先期望在此較長時間的結紮前，先給予數次時間較短的間歇性結紮缺血，可使梗塞區域更擴大，然而卻得到與預期完全相反的結果：經過上述處理的心臟，在遭遇隨之而來長達 40 分鐘的缺血後，其發生梗塞的區域較未經上述處理的對照組減少了 75% 之多。他們將這個現象稱為“缺血預處理” (ischemic preconditioning)。此後“預處理”這個名詞便被生物醫學界拿來描述當生物體遭受較大、較致命的傷害前所給予的較小、較短暫的刺激，目的在使生物體的傷害減小。上述實驗的意義在於科學家們首度發現了一個生物體中內生性的保護機制，用來對抗外來的傷害。即至目前為止，世界上已經有數以千計的論文在研究預處理，發現到此保護機制不只存在於心臟，在其他諸如中樞神經系統、肝臟、腎臟或肺臟中皆可發現到類似的作用。而預處理的方法除了熱休克反應與間歇性缺血之外，更包括有利用如紅血球生成素 (erythropoietin)、低溫、藥物等或是利用呼吸道吸入一氧化氮的方法來產生預處理的保護

作用，³ 其中也包括本篇所要探討的主題：低氧預處理。

低氧預處理 (Hypoxic preconditioning)

在 20 世紀初，生理學與生物化學剛開始發展的年代，研究者們已經開始對動物與細胞如何對環境中的氧氣改變做出反應 (oxygen homeostasis) 感到好奇。從那時起，科學家們就已經開始了解到許多關於心臟血管與呼吸系統如何調整以適應組織中的低氧氣分壓的機轉，以及組織中氧氣分壓的改變會如何影響細胞的代謝等的知識。而在歷史上間歇性的低氧最早是被用於訓練飛行員，登山者與運動員。早在 1939 至 1943 年期間所進行的先驅型研究即發現，小幅度的海拔上升就可以使身體產生正面的適應作用。⁴ 及至 1950 年代末有科學家首先發現：生活在高海拔地區的人罹患心肌梗塞的比率較低，並且對於低氧較具耐受性。⁵ 此項對於高海拔的保護作用的流行病學觀察，稍後更經由實驗性研究獲得證實。⁶ 此現象稱為對高海拔的適應 (acclimatization)。在適應期間，經由對周邊化學受器 (peripheral chemoreceptor) 的刺激及敏感度增高，與肺臟中氣體交換表面積增加等作用，使得肺換氣量增加。同時藉由紅血球生成素的調升、以及紅血球中磷酸化合物的堆積使得對氧氣的親和力上升，還有在週邊組織中的低氧性血管生成 (hypoxic angiogenesis)、與經由調升粒線體酵素以增加氧氣利用率等。更有甚者，近來對於居住於安地斯山區與喜馬拉雅山區的住民進行的研究發現到：某些可造成適應低氧的機轉，已經經由對有益處的基因選擇性的傳遞，植入這些高山原住民的基因組中。^{7,8} 而與上述的高海拔適應相比，間歇性的低氧，或是在

常氧環境時週期性的暴露於低氧環境中則是更常發生於生活中的情形。間歇性低氧預處理 (intermittent hypoxia preconditioning ; IHA) 相較於慢性的低氧預處理更為快速，且生物體可以透過間歇性低氧達到與缺血預處理幾乎一樣的器官保護作用。

低氧預處理的研究模式

近年來，有許多的研究顯示間歇性的低氧預處理也能達到與長期低氧預處理相同的保護作用。而基於實驗的方便性，大部分關於低氧預處理的研究也都使用間歇性低氧預處理為方法。它是將人或動物或培養細胞等暴露於一定程度的低氧環境一段時間，而其餘時間仍維持常氧的環境。低氧環境可以兩種方式達成：常壓低氧 (isobaric hypoxia)⁹ 與低壓低氧 (hypobaric hypoxia)¹⁰。常壓低氧可以氧稀釋法達成，意指將實驗環境中的氧氣以氮氣加以稀釋，使 FIO₂ 低於空氣中的 20.93%，此時環境中的壓力依然維持在海平面的一大氣壓。而低壓低氧則是將實驗標的置於低氧艙中，將艙內的空氣抽出使艙內的氣壓低於海平面的一大氣壓力 (760 mmHg)，當艙壓降至 0.5 大氣壓力 (380 mmHg) 時，即可模擬海拔 5500 公尺的低壓低氧環境，該模式也常被應用於高空生理學的研究中。

低氧預處理保護作用的可能機轉

Nekar 等學者¹¹ 曾報告慢性低氧預處理與缺血預處理對心臟的保護作用並沒有加成效果，顯示兩者應該有某些共同的訊息傳遞路徑。而目前大部分的研究是以對氧氣需求最大的心臟與中樞神經系統為對象。許多不同的機

轉與分子曾經被報導與低氧預處理有關聯，包括如腺苷酸 (adenosine)、某些離子通道的開啓、MnSOD (manganese superoxide dismutase)、一氧化氮與一氧化氮合成酶 (NOS)、腫瘤壞死因子 α (TNF- α)、蛋白激酶 C (protein kinase C)、NF- κ B 等。但是到目前為止，以上所有這些分子及其相關機轉還沒有能建構出一個清楚、有系統的方法讓我們更加了解低氧預處理的機轉。所以下列僅就目前研究較廣泛、較重要的機轉加以論述：

(1) 活性氧族群

(Reactive oxygen species ; ROS) :

當氧氣在細胞層次被利用時，會產生多種代謝的副產物，如超氧陰離子 (superoxide anion)、過氧化氫 (hydrogen peroxide)、氫氧自由基 (hydroxyl radical) 與過氫氧自由基 (perhydroxyl radical)，它們被統稱活性氧族群 (reactive oxygen species ; ROS)，雖然 ROS 的半生期通常只有數毫秒的時間，但若當 ROS 大量的出現或者生物體缺乏抗氧化的生化機轉時，就會對細胞產生毒性，稱之為氧化壓力 (oxidative stress)¹²。低氧，特別是以間歇方式進行的低氧，可以在不同的組織或器官中形成氧化壓力而產生如脂質過氧化 (lipid peroxidation) 與抗氧化酵素 (antioxidant enzyme) 增加的情形。組織中的 ROS 增加與氧化傷害也是低氧性肺高壓的致病機轉之一。雖然在過去，ROS 通常只被視為對生物體有害，但目前科學界則普遍認為 ROS 可同時扮演有害與有益的角色。^{13,14} 曾經有研究提出 ROS 會參與預處理起始作用的訊息傳遞路徑。第一位提出 ROS 在預處理作用中扮演重要角色的是 Sun 等學者¹⁵，他們在對豬的心臟進行預處理的同時給予各類抗氧化劑的組合 (如超氧分

歧酶 [superoxide dismutase ; SOD]、觸酶 [catalase])，結果發現預處理對心臟的保護作用消失了。此後 Tritto 等學者¹⁶利用兔子的離體心臟為實驗對象，發現到若在心臟遭遇 30 分鐘的缺血前接觸低劑量、不具毒性的 ROS，也可以產生與缺血預處理一樣，大幅減少梗塞發生的區域。Vanden Hoek 等學者¹⁷更在雞的心肌細胞培養中進一步證實短時間 (10 分鐘) 的低氧可以使粒線體暫時性的產生更多的 ROS，其中以過氧化氫 (H₂O₂) 為主，此粒線體中的 ROS 是低氧預處理造成保護作用所必須的。除了在心肌細胞以外，類似的情形在初代培養的大鼠腦皮質神經元中也可發現有神經保護的作用，神經元在遭遇兩小時氧氣與葡萄糖皆被剝奪的傷害前，若預先給予 10 分鐘與上述情況相同的預處理，就可以顯著提升神經元的存活率，達到神經保護的作用。¹⁸

(2) 對 ATP 敏感的鉀離子通道

(ATP-sensitive potassium channels;

KATP) :

有研究指出慢性的低氧可以使粒線體上的 KATP 離子通道 (mitoKATP channel) 持續的活化。Forbes¹⁹ 與 Pain²⁰ 等學者利用選擇性的 mitoKATP 離子通道開放劑 diazoxide 使該種離子通道持續打開，結果發現：如此會增加大鼠心肌細胞中 ROS 的含量，並且達到與低氧或缺血預處理一樣的效果，使心肌在遭受缺血後的梗塞區域縮小。但若在給予 mitoKATP 離子通道開放劑的同時給予 ROS 的清除劑 (scavenger)，又會使梗塞區域變大，也就是對心肌的保護作用消失了。同時，Zhu 等學者²¹也發現間歇性的低氧可以使心肌細胞在遭遇缺血/再灌流傷害時避免心肌細胞中鈣離子的

過度堆積，使得心肌在缺血後功能性的恢復得以改善，且此對細胞的保護作用會被粒線體上的 KATP 離子通道的拮抗劑 glibenclamide 所抑制。另一方面，若在低氧預處理期間給予 KATP 離子通道的抑制劑，雖然會使對心肌的保護作用消失，但並未使 ROS 的產生量減少，由以上的研究顯示 mitoKATP 離子通道與 ROS 之間的關係至少可以有兩種：(1) 在預處理的初始階段，KATP 離子通道造成 ROS 的增加，且此增加的 ROS 是預處理產生保護作用所需，(2) ROS 在預處理的初始階段造成 KATP 離子通道的活化。而兩者之間是否還存有其他更複雜的關係則有待更一步的研究。

(3) 一氧化氮

(Nitric Oxide ; NO) :

NO 是一種重要的內生性的調節分子，參與了許多不同的生物功能，例如它可以維持冠狀動脈的擴張、抑制血小板聚集、以及嗜中性白血球黏附於血管內皮等。NO 可以活化可溶性核苷酸環狀酶 (soluble guanylate cyclase)，造成環鳥糞單磷酸鹽 (cyclic guanosine monophosphate ; cGMP) 的產生與蛋白激酶的活化。這個分子可經由數個與 cGMP 有關或無關的機轉來增加心肌對缺血的耐受性。²² 一氧化氮合成酶則是三種負責產生 NO 的同分異構酶的總稱，包括持續表現的內皮細胞 NO 合成酶 (endothelial NOS ; eNOS)、神經元 NO 合成酶 (neuronal NOS ; nNOS) 與可誘發性 NO 合成酶 (iNOS)。

第一個提出 NO 可以引發預處理作用的是 Bolli 等學者，²³ 他們發現若在預處理前若抑制一氧化氮合成酶的作用，就會使預處理對心臟的保護作用消失。接著 Jones²⁴ 等學者發現缺乏 eNOS 的轉殖基因小鼠 (eNOS -/-

transgenic mice) 遭受到心臟缺血/再灌流後時，所受到的傷害將比野生型 (wild type) 小鼠更加嚴重，所以做出了 eNOS 可能在缺血/再灌流傷害中扮演保護角色的推論。Belaidi 等人²⁵ 則是利用離體的大鼠心臟為實驗對象，也發現到若心臟遭遇缺血/再灌流傷害前 24 小時接受了低氧預處理的話可以對心臟產生保護作用。並且有趣的是，若是缺血發生前注射 iNOS 的抑制劑 aminoguanidine，就會使低氧預處理對心臟的保護作用消失。

Bucha 等人²⁶ 曾經利用豬來評估吸入性 NO 使用於心臟已停止的肺臟捐贈者的效用，捐贈肺與受贈肺的豬隻在移植手術前 5 小時與手術後 9 小時皆吸入 30 ppm 的 NO，結果發現到與未經 NO 吸入處理的控制組相比，有吸入 NO 的肺臟其肺血管阻力較小、氧合作用較佳，術後存活率也較高。另外，多型核白血球吸附至肺動脈內皮細胞的現象也有被抑制。因此推測吸入性 NO 有減緩肺移植後肺臟遭受缺血/再灌流傷害的作用。

Lebuffe 等學者更經由一系列的實驗進一步證實在預處理的早期除需要 ROS 的引發之外，下游也還需要有 NO 的產生才能達到保護作用。²⁷

(4) 蛋白激酶

(Protein kinase) :

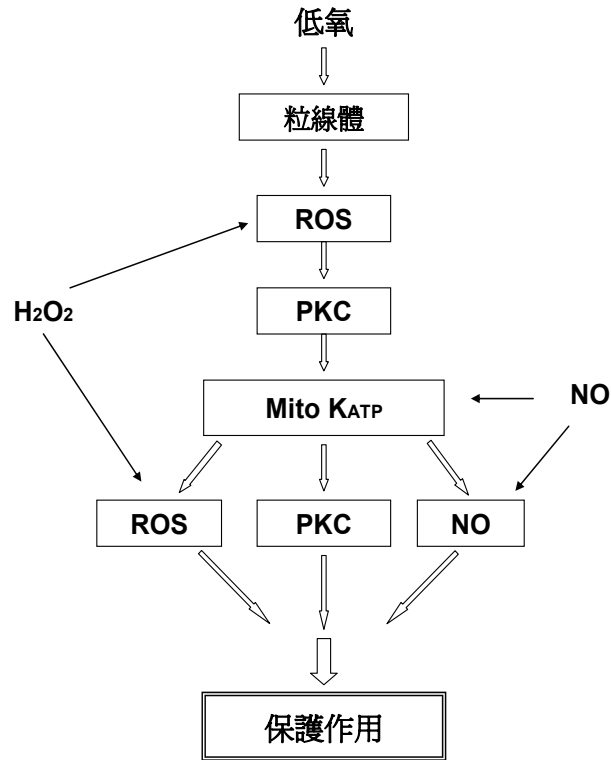
目前科學界已普遍認為許多不同種類的蛋白激酶對於增加心臟對缺血的耐受性機轉中參與作用。其中蛋白激酶 C (protein kinase C ; PKC) 在不管是缺血預處理或是間歇性低氧預處理的訊息傳遞路徑中皆扮演著關鍵的角色。依據調控特性的不同，PKC 可被分類成 12 種不同的同分異構酶 (isozymes)。當細胞受到來自細胞外不同的刺激時，它會在訊息

傳遞路徑中扮演著重要的角色。每種不同的 PKC 會因為在細胞中所在位置的不同，以及可對不同的生物性或激素性刺激的反應而在細胞中扮演不同的角色。此家族的蛋白酶會在遭遇細胞外刺激時由一個胞器位移至另一個胞器。長期 (近一個月) 間歇性的低氧環境，可以使大鼠的心臟中 PKC- δ 的表現量增加，且參與了一部份低氧對心臟缺血的保護作用中的機轉。^{28,29}

初期的研究推論 PKC 是經由活粒線體上的 KATP 離子通道來達到保護的作用。而較晚近的研究又認為此酵素的作用是位於 ROS 與 KATP 離子通道活化的下游，因為若以 chelerythrine 將 PKC 阻斷的話，會使 diazoxide (可產生 H₂O₂) 對大鼠心臟的預處理保護作用消失，³⁰ 不過卻不會使 diazoxide 產生 ROS 的作用消失。³¹ 因此前述在預處理作用機轉中由粒線體所產生的 ROS 可能是引發 PKC 的重要步驟。

除了 PKC 之外，也有研究指出在慢性缺氧的嬰兒與兔子的心肌中，PKC ϵ 、p38MAPK 與 JNK 皆有被活化而自細胞質位移至微粒的現象，而分別給予上述分子的抑制劑則會使低氧對心臟的保護作用消失。³² 由此可知，蛋白激酶在預處理中的角色是具有多樣性的，且不同的物種之間可能也存在有差異，目前的數據也還不足以對其完全對其了解。

依據上述 (1) 至 (4) 項，我們可以歸納出上述各類分子在低氧預處理中可能扮演的角色與其相互間的關係，如圖一所示。



圖一、不同的分子間在低氧預處理作用中可能的相互關係，箭頭表示活化。

ROS，活性氧族群； PKC，蛋白激酶 C； Mito KATP，對 ATP 敏感的鉀離子通道； NO，一氧化氮；加框者代表源於內生性；未加框者代表外生性。

(5) 低氧誘導因子-1

(Hypoxic inducible factor-1 ; HIF-1) :

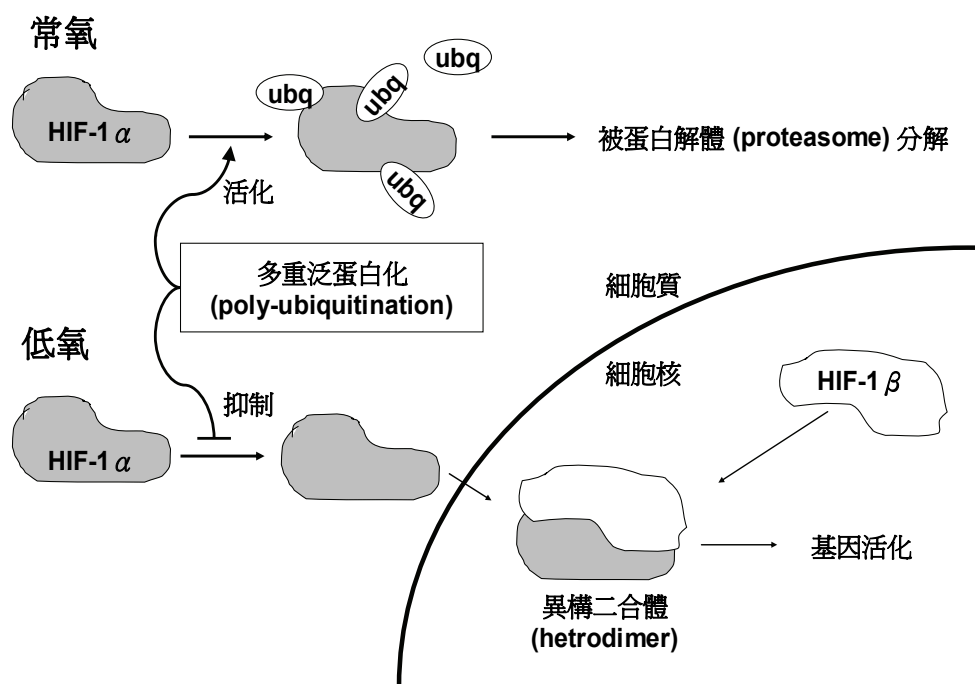
當哺乳類的組織處於低氧的環境時，有許多生理上重要的蛋白會開始增加表現。例如紅血球生成素 (erythropoietin ; EPO)，它是在腎臟被製造的細胞激素，為紅血球形成所必需，紅血球的生成增加將可以使運送至組織的氧氣量增加。³³ 血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) 為血管生成作用 (angiogenesis) 的主要調節者，在缺氧組織中誘發 VEGF 的表現可以使血流量增加，藉此提供使細胞免於遭受缺血傷害的保護。它同時也是腫瘤血管生成 (tumor angiogenesis) 作用中重要的蛋白。³⁴ 酪氨酸水解酶 (tyrosine

hydroxylase) 是多巴胺 (dopamine) 合成時參與速率決定步驟 (rate limiting step) 的酵素。當動物遭受到低氧環境時，頸部頸動脈體中的球細胞 (glomus cells) 會使酪氨酸水解酶向上調升，使得動物可以持續的提升分鐘換氣量。低氧還會增加某些糖解酵素的合成，使得細胞中腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate ; ATP) 的量得以維持。³⁵

在缺氧的細胞中，都必須有轉錄因子中的 HIF 家族，才能使上述這些及其他相關的蛋白向上調升。HIF 轉錄因子為一異構二合體 (heterodimer)，由 HIF- α 與 HIF- β 所組成。在氧氣環境正常的細胞質中，HIF- α 極不穩定且幾乎一生成就會被細胞質中的蛋白解體

(proteasome) 所分解，但當細胞氧氣分壓降低時，細胞中的氧氣偵測系統會迅速使 HIF- α mRNA 持續的轉錄 HIF- α 蛋白並使其穩定。細胞中的 HIF- α 蛋白再轉移至細胞核中與 HIF- β 蛋白結合形成 HIF- α /HIF- β 異構雙合體 (如圖二)，若再配合其他的轉錄因子 (例如 p300/CRB) 一起結合至標的 DNA 之調節區域

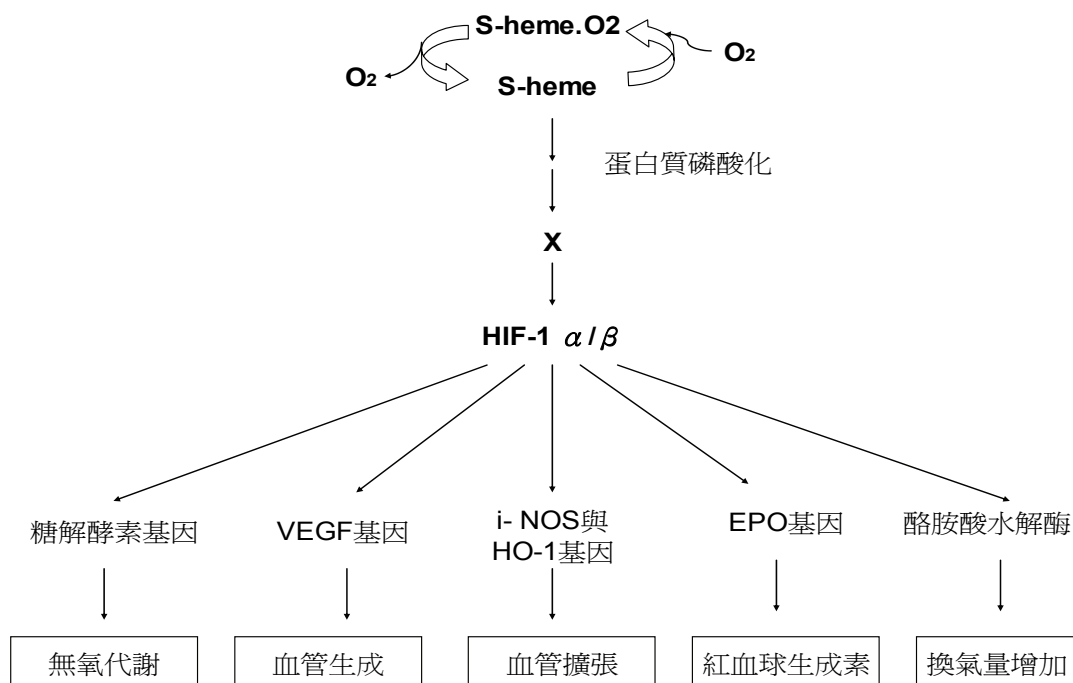
(regulatory region) 的低氧反應成份 (hypoxia response element ; HRE) 後，就可以 HIF 的標的 DNA 轉錄出包括 EPO、VEGF 等的 mRNA，進而轉錄出其蛋白質 (如圖三)，這其中又以 EPO 增加的幅度最大。³⁶ 增加這些蛋白的合成量可以使細胞更加適應低氧的環境。



圖二、HIF 轉錄因子在常氧與低氧環境下的反應。HIF-1 α 在常氧環境時會在細胞質中經多重泛蛋白化 (poly-ubiquitination) 後被蛋白解體 (proteasome) 分解。而當細胞處於低氧狀態時，多重泛蛋白化會被抑制，HIF-1 α 將會位移至細胞核中，與 HIF-1 β 形成異構二合體 (heterodimers) 後，可以在不同種類的細胞中活化不同的標的基因，產生不同種類的蛋白以使細胞適應低氧的環境。ubq ; ubiquitin ; 泛蛋白。

Cai 等人³⁷ 除了發現到低氧預處理可以減輕心臟受到缺血後的傷害外，他們還發現到在 *Hif1a* 基因位置上的基因剔除 (knockout) 小鼠，無法像野生型 (wild type) 小鼠一樣在暴露於低氧環境後可增加腎臟中 EPO 的表現量，且就算經過低氧預處理，也無法像野生型

小鼠一樣，可在心臟遭遇缺血/再灌流傷害後對心臟產生保護作用。由此證實低氧預處理對心臟的保護作用是經由 *Hif1a* 基因所調控。至於在其他的器官與組織中也觀察到有類似的現象。



圖三、細胞內局部的氧氣分壓經由未知的、可能與血基質 (heme) 有關蛋白的機轉感測，經過活化中間產物 X 後，刺激 HIF-1 α 與 β 的產生增加。HIF-1 可以在氧氣缺乏時在不同的細胞中刺激不同的基因轉錄，這些基因所轉錄出來的蛋白質在短期或長期缺氧中對於個體的低氧適應非常重要。VEGF，血管內皮生長因子；iNOS，誘發型一氧化氮合成酶；HO-1，血基質氧化酶-1；EPO，紅血球生成素。

低氧預處理應用於臨床的前景

將實驗動物暴露於間歇性的低氧曾經被用來做為研究人類阻塞性睡眠中止症 (obstructive sleep apnea; OSA) 的動物模式。Fletcher³⁸ 與 Lesske³⁹ 等學者，在 30 天的期間內讓大鼠每天有 6 小時暴露於常壓常氧與常壓低氧交替的環境中，結果造成大鼠明顯的高血壓。在臨床上 OSA 也的確與心肌缺血有著相當程度的關連。^{40,41} Park 等人⁴² 則是每天 8 小時將小鼠暴露兩分鐘 6% 氧氣與兩分鐘 21% 氧氣交替的間歇性低氧環境中，在分別經過了

一星期、兩星期與四星期後，結果發現到：經過一星期與兩星期間歇低氧的小鼠，在遭遇心肌缺血傷害後，心肌梗塞的面積較未經間歇低氧的控制組還大，但是到了第四星期時，梗塞的面積又回復至與控制組無異，且抗氧化壓力也有增加的趨勢。此研究顯示心臟有能力適應低氧的環境，且較長期的間歇性低氧可以改變心臟對缺血/再灌流傷害的敏感度。

令人感到有趣的是，若與上述 Park 等人的動物實驗互相對照，已有學者以大規模的流行病學研究方法發現到，雖然 OSA 的病人容易併發心臟血管疾病，但 OSA 的死亡率卻隨著年齡的增加而降低。⁴³ 且其可能的潛在機轉

可能就與本篇所討論的低氧預處理有關。⁴⁴ 另外，也有初步的較小規模的人體實驗證實間歇性的低氧可以改善冠心病患者的心肌灌流量，⁴⁵ 除此之外，還有改善冠心病患者的血脂代謝，如降低血中膽固醇 (serum cholesterol)、低密度脂蛋白 (LDL) 與升高高密度脂蛋白 (HDL) 的濃度的作用。⁴⁶ 俄國的學者也曾將間歇性低氧用於治療支氣管氣喘的病人。^{47,48}

低氧預處理若要有朝一日能廣泛的應用於臨床，還有以下問題有待解決：(1) 目前科學界對於潛在於低氧預處理現象之下的詳細分子機轉尚未完全釐清，雖然本篇文章中有列舉出諸如 ROS、離子通道、蛋白激酶與 HIF-1 等的相關機轉，但也還無法排除掉其他分子參與其中的可能性，將來如果能夠對這個問題提出解答，也許就可以透過藥物學的方式，降低其副作用，並達到與低氧預處理相同的保護作用。(2) 現階段不論是利用細胞、動物模型或是用於人體，每個研究對於使用低氧的時程、方式等皆不一致，所以也很難將這些結果做一客觀的比較。這也得還有賴未來更多的相關研究才能解答。

結論

低氧預處理的保護作用廣泛的存在於身體許多重要的維生器官中，同時在應用上有方法簡便、無明顯副作用等的優點。因此若能投入更多心力在基礎與臨床研究上，對未來的醫療應有頗為正面的影響。

參考資料

1. Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM. Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J Mol Biol* 1974; 84:389-398
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-1136
3. Waldow T, Witt W, Ulmer A, et al. Preconditioning by inhaled nitric oxide prevents hyperoxic and ischemia/reperfusion injury in rat lungs. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21:418-429
4. Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol* 2002; 3:205-221
5. Hurtado A. Some clinical aspects of life at high altitudes. *Ann Intern Med* 1960; 53:247-258
6. Poupa O, Krofta K, Prochazka J, et al. Acclimation to simulated high altitude and acute cardiac necrosis. *Fed Proc* 1966; 25:1243-1246
7. Brutsaert TD. Genetic and environmental adaptation in high altitude natives. Conceptual, methodological, and statistical concerns. *Adv Exp Med Biol* 2001; 502:133-151
8. Rupert JL, Hochachka PW. The evidence for hereditary factors contributing to high altitude adaptation in Andean natives: a review. *High Alt Med Biol* 2001; 2:235-256
9. Xia Y, Haddad GG. Voltage-sensitive Na⁺ channels increase in number in newborn rat brain after in utero hypoxia. *Brain Res* 1994; 635:339-344
10. LaManna JC, Vendel LM, Farrell RM. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats. *J Appl Physiol* 1992; 72:2238-2243

11. Neckar J, Papousek F, Novakova O, et al. Cardio-protective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive. *Basic Res Cardiol* 2002; 97:161-167
12. Wojciechowski WV. *Respiratory care sciences : an integrated approach*. 2nd ed. Albany: Delmar Publishers, 1996
13. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 2004; 61:461-470
14. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84
15. Sun JZ, Tang XL, Park SW, et al. Evidence for an essential role of reactive oxygen species in the genesis of late preconditioning against myocardial stunning in conscious pigs. *J Clin Invest* 1996; 97:562-576
16. Tritto I, D'Andrea D, Eramo N, et al. Oxygen radicals can induce preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1997; 80:743-748
17. Vanden Hoek TL, Becker LB, Shao Z, et al. Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 1998; 273:18092-18098
18. Furuichi T, Liu W, Shi H, et al. Generation of hydrogen peroxide during brief oxygen-glucose deprivation induces preconditioning neuronal protection in primary cultured neurons. *J Neurosci Res* 2005; 79:816-824
19. Forbes RA, Steenbergen C, Murphy E. Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism. *Circ Res* 2001; 88:802-809
20. Pain T, Yang XM, Critz SD, et al. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res* 2000; 87:460-466
21. Zhu HF, Dong JW, Zhu WZ, et al. ATP-dependent potassium channels involved in the cardiac protection induced by intermittent hypoxia against ischemia/reperfusion injury. *Life Sci* 2003; 73:1275-1287
22. Ferdinandy P, Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol* 2003; 138:532-543
23. Bolli R, Manchikalapudi S, Tang XL, et al. The protective effect of late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits is mediated by nitric oxide synthase. Evidence that nitric oxide acts both as a trigger and as a mediator of the late phase of ischemic preconditioning. *Circ Res* 1997; 81:1094-1107
24. Jones SP, Girod WG, Palazzo AJ, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury is exacerbated in absence of endothelial cell nitric oxide synthase. *Am J Physiol* 1999; 276:H1567-1573
25. Belaidi E, Beguin PC, Levy P, et al. Prevention of HIF-1 activation and iNOS gene targeting by low-dose cadmium results in loss of myocardial hypoxic preconditioning in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H901-908
26. Bacha EA, Sellak H, Murakami S, et al. Inhaled nitric oxide attenuates reperfusion injury in non-heartbeating-donor lung transplantation. Paris-Sud University Lung Transplantation Group. *Transplantation* 1997; 63:1380-1386

27. Lebuffe G, Schumacker PT, Shao ZH, et al. ROS and NO trigger early preconditioning: relationship to mitochondrial KATP channel. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H299-308
28. Neckar J, Markova I, Novak F, et al. Increased expression and altered subcellular distribution of PKC-delta in chronically hypoxic rat myocardium: involvement in cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H1566-1572
29. Kolar F, Jezkova J, Balkova P, et al. Role of oxidative stress in PKC-delta upregulation and cardioprotection induced by chronic intermittent hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292:H224-230
30. Wang Y, Takashi E, Xu M, et al. Downregulation of protein kinase C inhibits activation of mitochondrial K(ATP) channels by diazoxide. *Circulation* 2001; 104:85-90
31. Krenz M, Oldenburg O, Wimpee H, et al. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes generation of free radicals in vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2002; 97:365-373
32. Rafiee P, Shi Y, Kong X, et al. Activation of protein kinases in chronically hypoxic infant human and rabbit hearts: role in cardioprotection. *Circulation* 2002; 106:239-245
33. Lacombe C, Mayeux P. Biology of erythropoietin. *Haematologica* 1998; 83:724-732
34. Ryan HE, Lo J, Johnson RS. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *Embo J* 1998; 17:3005-3015
35. Norris ML, Millhorn DE. Hypoxia-induced protein binding to O₂-responsive sequences on the tyrosine hydroxylase gene. *J Biol Chem* 1995; 270:23774-23779
36. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12:5447-5454
37. Cai Z, Manalo DJ, Wei G, et al. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 2003; 108:79-85
38. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19:555-561
39. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, et al. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15:1593-1603
40. Chan HS, Chiu HF, Tse LK, et al. Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death. *Chest* 1991; 99:1023-1025
41. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, et al. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345:1085-1087
42. Park AM, Suzuki YJ. Effects of intermittent hypoxia on oxidative stress-induced myocardial damage in mice. *J Appl Physiol* 2007; 102:1806-1814
43. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005; 25:514-520
44. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. *Med Hypotheses* 2006; 66:1069-1073

45. del Pilar Valle M, Garcia-Godos F, Woolcott OO, et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *J Nucl Cardiol* 2006; 13:69-74
46. Tin'kov AN, Aksenov VA. Effects of intermittent hypobaric hypoxia on blood lipid concentrations in male coronary heart disease patients. *High Alt Med Biol* 2002; 3:277-282
47. Anokhin, II, Geppe NA, Dairova PA, et al. [Effects of hypoxic stimulation in experimental animals and in children with bronchial asthma]. *Fiziol Zh* 1992; 38:33-39
48. Chizhov A, Bludov AA. [Efficiency of intermittent and resonance intermittent normobaric hypoxia therapy in patients with infection-dependent bronchial asthma]. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2000:48-50

Hypoxic Preconditioning

Yi-Hao Peng^{1,2}; Chau-Fong Chen²

Abstract

Among all gases, oxygen is the most known, most extensively used gas in clinical setting. Hypoxia is a condition in which the body as a whole (generalized hypoxia) or region of the body (tissue hypoxia) is deprived of adequate oxygen supply. However, aside from its many detrimental effects on organisms, hypoxia may also exerts its beneficial effects on individuals through a mechanism known as preconditioning. In this literature review, we sought to examine the historic aspect, several possible underlying molecular mechanisms, and clinical application perspective to “hypoxic preconditioning”

Key words : hypoxia, preconditioning, reactive oxygen species, hypoxia inducible factor-1

¹ Department of Respiratory Therapy, China Medical University Hospital

² Graduate Institute of Physiology, National Taiwan University

Author for correspondence: Chau-Fong Chen, Graduate Institute of Physiology, College of Medicine, National Taiwan University, No. 1, Sec. 1, Jen-Ai Rd. Taipei 100, Taiwan, ROC
Tel & FAX 886-2-2322259 E-mail: chfochen@ntu.edu.tw