

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.007
文章编号: 1005-8982 (2022) 24-0040-10

综述

高原低氧习服的研究进展*

史喜德¹, 周世强¹, 刘峰舟², 李飞¹

(1. 空军军医大学第一附属医院 心内科, 陕西 西安 710032; 2. 空军军医大学
航空航天临床医学中心, 陕西 西安 710032)

摘要: 高原低氧习服是指进入高原后机体产生一系列生理改变以确保能在低氧环境中更好地生活, 其对高原人群身心健康至关重要。然而如何快速习服高原低氧环境、减少高原低氧对机体损伤至今仍不清楚。了解高原低氧损伤发生、发展机制, 寻找精准预测高原低氧损伤发生的靶点, 研发高效预防和治疗高原低氧损伤的措施迫在眉睫。该文就高原低氧损伤发生机制、高原低氧损伤易感性靶点、促进高原低氧习服措施进行综述, 旨在为高原医学快速发展提供参考, 为构建对高原低氧损伤的充分认识、早期预警、有效预防和快速治疗于一体的防治新策略提供新思路。

关键词: 高原低氧; 高原反应; 习服; 线粒体DNA; 预防

中图分类号: R135.6

文献标识码: A

Research progress on acclimatization to high-altitude hypoxia*

Xi-de Shi¹, Shi-qiang Zhou¹, Feng-zhou Liu², Fei Li¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 2. Aerospace Clinical Medicine Center, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

Abstract: Acclimatization to high altitude refers to a series of physiological changes within the body after entering the plateau in order to better live in the hypoxic environment, which is crucial to the physical and mental health of people living on the plateau. However, it is still unclear how to quickly adapt to the high-altitude hypoxia and reduce the damage of high-altitude hypoxia to the body. Thus, it is extremely urgent to understand the mechanisms underlying the occurrence and development of high-altitude hypoxia-induced injury, to determine the targets for accurately predicting the high-altitude hypoxia-induced injury, and to develop effective measures for preventing and treating high-altitude hypoxia-induced injury. This review will summarize the mechanisms of high-altitude hypoxia-induced injury, the targets for susceptibility to high-altitude hypoxia-induced injury and the measures to promote acclimatization to high-altitude hypoxia, in order to provide references for the rapid development of the plateau medicine and novel insights for establishing a new prevention and treatment strategy integrating full understanding, early warning, effective prevention and timely treatment of high-altitude hypoxia-induced injury.

Keywords: high-altitude hypoxia; high-altitude sickness; acclimatization; mitochondrial DNA; prevention

随着现代交通工具快速发展, 我国越来越多的人前往高原地区工作和生活, 有 1 200 余万人工

作生活在海拔 > 2 500 m 地区, 有 740 余万人在海拔 3 000 m 以上地区从事国防和经济建设。青藏高原

收稿日期: 2022-05-10

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81870284); 军队医学科技青年培育计划拔尖项目(No: 21QNYPY089)

[通信作者] 李飞, E-mail: lifei01@fmmu.edu.cn; Tel: 13991808032

被称为世界屋脊, 环境低氧低压低温, 生存条件极度恶劣, 严重降低官兵战斗力及居民作业能力, 其中低氧对生命活动影响最显著。高原低氧环境导致机体组织和细胞携氧或用氧能力不足, 引起机体呼吸、循环、血液、运动等多系统生理、病理改变。高原低氧习服是指平原人进入高原生活一段时间后产生的一种非遗传、可逆的形态或生理改变以适应高原低氧、低压的环境。进入高原后机体会出现一系列急性或慢性低氧损伤, 如急性高原病、高原肺水肿、高原脑水肿、高原红细胞增多症、高原性心脏病等, 严重影响居民的身心健康, 甚至危及生命。低氧损伤的发病基础在于机体对高原低氧环境习服不良, 习服良好的人群能够在高原正常工作及生活, 但习服不良的人群将会出现一系列的失代偿反应。良好的高原低氧习服对于高原官兵战斗力提高、社会工作者作业效率提升、人群身心健康保护都具有重要的意义。因此, 笔者将对高原低氧习服相关研究进展进行综述, 为全面了解高原低氧习服研究现状提供理论基础, 为下一步如何减轻高原低氧损伤、促进高原低氧习服提供新思路。

1 高原低氧损伤发生机制

1.1 核基因组关键调控作用

1.1.1 低氧诱导因子及相关分子通路 既往有关高原低氧导致机体损伤发生、发展机制的研究多集中在低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 上, 作为低氧诱导调控的关键转录分子, HIF 在促进高原低氧习服中发挥着关键调控作用^[1]。HIF 通过调控涉及心血管、呼吸、消化、运动等多个系统的上百种基因表达在细胞生理代谢、自噬、增殖与凋亡等过程中发挥重要调控作用, 而有关 HIF 研究多集中在 HIF-1 α 和 HIF-2 α 上^[1-2]。HIF-1 α 是 HIF-1 异源二聚体的 1 个亚基, 在常氧条件下通过泛素途径被降解, 在低氧条件下与 β 亚基结合形成二聚体发挥调控作用。作为被最先关注到的高原低氧习服相关基因, HIF-1 α 也被称为缺氧代谢反应的驱动因子, 能够与特定基因相结合诱导下游靶基因的转录与表达。既往研究发现 HIF-1 α 通过控制糖酵解酶的表达与活性影响细胞线粒体呼吸功能及氧化磷酸化, 调控细胞 Toll 样受体 4 信号通

路, 调节炎症反应、内皮素-1 及血管内皮生长因子表达, 调节血管通透性及血管新生、活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 生成、线粒体质量和分布及形态动力学等, 从而影响细胞自噬、炎症反应、氧化应激、增殖、凋亡, 在急性高原病、高原肺水肿、高原脑水肿及慢性高原病的发生、发展中起到关键调控作用^[2-4]。随着对高原低氧习服研究的不断深入, 越来越多的调控基因进入到科研工作者的研究视线。研究者通过对西藏人群全基因组扫描发现, 编码 HIF-2 α 蛋白的基因内皮 PAS 结构域蛋白 1 (endothelial PAS domain protein 1, EPAS1) 在低氧条件下变化最强, 低氧环境下 EPAS1 下调改变了血红蛋白水平以及肺血管收缩反应, 表明 EPAS1 表达下调可能是西藏人群快速习服高原低氧环境的分子基础^[5]。另一方面, 其他研究也证实 EPAS1 基因表达下调能够调控促生长基因的表达, SNP 位点改变通过调控非编码原件功能, 削弱转录因子的结合强度, 在缺氧反应和血管生成中发挥作用, 促进高原低氧习服^[6]。另外有研究发现 Egl-9 家族缺氧诱导因子 1 (egl-9 family hypoxia-inducible factor 1, EGLN1) 参与了高原低氧习服的发生、发展, EGLN1 也被称为脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase domain enzymes, PHD), 通过编码脯氨酸羟化酶 2 发挥靶 HIF- α 亚基的作用^[7]。PHD 作为细胞的氧感知器能感受较低氧浓度, 在高原低氧环境中 EGLN1 受到抑制, 脯氨酸羟化酶活性降低促进 HIF 的积累发挥低氧调控作用。因此, 作为 HIF 的上游调控基因, EGLN1 可能作为连接氧感知能和下游代谢信号的传感器, 通过调控 HIF 的表达及活性在高原低氧习服中发挥调控作用^[8], 而改变 EGLN1 基因 SNP 位点可能影响高原低氧条件下机体血液中最大氧容量, 促进机体高原低氧习服。

1.1.2 过氧化物酶体及其他途径 2020 年 JAIN 等^[9] 研究发现除了 ROS 及 HIF 相关信号通路与高原低氧损伤有关外, 过氧化物酶体途径也对细胞在低氧环境中生存具有重要调控作用。研究者利用 CRISPR 技术在 21%、5% 和 1% 的氧浓度下对全基因组筛查发现, 无论在高氧浓度还是低氧浓度条件下调控细胞生存的大多数关键基因与 HIF 和 ROS 信号通路无关, 在低氧条件下可能是通过过氧化物酶体途径调控线粒体复合体 I 和 Fe-S 生物合成酶

的活性,影响线粒体脂代谢,从而促进细胞在低氧条件下获得更好的生存。也有研究发现内皮型一氧化氮合成酶、红细胞核昔转运体 1、环氧合酶-2 等基因也可能通过调控机体炎症反应等方式参与高原低氧习服^[10]。而部分基因的甲基化也可能是促进高原低氧习服的重要机制之一,但具体分子机制仍有待进一步阐释。

目前大量研究已经证实核基因组候选基因在高原低氧习服中发挥重要作用,但核基因组不同基因发挥作用有何不同,基因相互之间有无关联作用,调控高原低氧习服的具体分子机制仍不清楚。此外,目前大量研究仍聚焦在 HIF 及其上下游相关分子通路上,除了 HIF,其他有关调控机制的研究仍很匮乏。随着全基因组测序、全基因组关联分析、全外显子测序、转录组测序、基因干预、蛋白质组学、代谢组学等新技术、新方法日新月异的发展,核基因组靶基因的筛选、功能鉴定、上下游关联分析有了扎实的方法学基础,也为将来深入全面阐释高原低氧损伤机制提供可能,为高原低氧习服促进研究理论依据。

1.2 线粒体结构功能及基因组改变

机体对高原低氧习服的适应主要是围绕氧的摄取-运输-利用这条轴来进行的。线粒体是机体能量代谢的中心,是细胞内氧利用的关键场所,因此其结构和功能改变可能对高原低氧习服有着关键调控作用。线粒体的结构改变、线粒体数量、质量差异、基因组序列变异和拷贝数变化均能对高原低氧习服发挥关键调控。以往的研究发现高原低氧条件下细胞内线粒体数量增加,线粒体的结构和功能受到损害,线粒体的氧化呼吸功能降低,线粒体 DNA 转录和翻译受到抑制,这种线粒体的结构和功能改变可能是机体高原低氧习服调控的重要机制^[11-12]。线粒体 DNA 易损伤且不易修复,线粒体呼吸链氧化磷酸化不但与线粒体 DNA 结构完整性相关,还受其拷贝数影响,线粒体基因组拷贝数增加可能是线粒体功能的代偿性反应以产生更多腺嘌呤核苷三磷酸。研究表明不同表观遗传能够调节线粒体功能,线粒体 DNA 变异可能通过影响线粒体呼吸链复合体 I 的功能促进了夏尔巴人高海拔低氧习服^[12]。而端粒长度变短,端粒酶活性升高以及端粒聚合酶基因多态性可能导致高原肺水肿发生、发展^[13]。低氧诱导的基因转录需要启动

子区域的特定序列控制 DNA 损伤和修复,在低氧条件下线粒体基因组 D-loop 区域的氧化性 DNA 损伤和修复是 DNA 复制和转录所必需的,低氧导致线粒体基因组 D-loop 区域的氧化修饰,引发线粒体 DNA 含量升高及线粒体 DNA 拷贝数增加^[14]。不同高原地区人群线粒体 DNA 存在着不同程度的变异,某些高海拔地区物种对氧气的高利用率与其线粒体基因表达网络改变密切相关,高海拔土著人群耐缺氧能力的进化与其线粒体的基因表达改变及用氧能力提升密切相关^[15]。此外,线粒体某些单倍群变异可能也是机体习服低氧环境或者习服不良的主要原因。

以上研究结果强烈提示线粒体基因组与高原低氧习服有着密切关联,线粒体结构、功能及基因组的改变在机体对高原低氧习服过程中发挥重要的作用,可能是调控高原低氧习服的重要机制。近年来线粒体功能及线粒体基因组改变在低氧习服中的作用也逐渐成为研究的热点。但随着研究的不断深入,不足与缺陷也随之凸显。如研究手段不够先进,大部分研究仍停留在过去 PCR、一代线粒体 DNA 测序水平上,有关线粒体二代、三代测序技术的使用较少,这可能造成研究结果精确性不足;研究方法不够系统,研究样本量不足,研究对象的纳入缺乏整体性和前瞻性,这可能导致了研究结果区域性限制;研究结果不够全面,很多研究仅探讨线粒体基因的改变,而高原低氧环境如何引起线粒体功能及基因组改变及其下游具体机制及分子通路尚待阐释。在不久的将来随着二代、三代测序最新技术广泛使用,高原低氧习服相关的线粒体基因组及结构功能改变调控机制及关键途径可能得到更全面深入的阐释。从线粒体视角出发,以线粒体基因组角度对高原低氧习服过程进行探索,通过重建或恢复低氧条件下线粒体氧气的利用率可能是未来研究重点。

1.3 炎症反应

炎症反应是高原低氧损伤发生、发展进程中的重要环节,在高原低氧机体损伤中起着重要调控作用。低氧环境会触发机体和细胞内多种炎症介质的表达,炎症介质介导炎症反应造成机体损伤。机体对低氧的炎症反应是由 HIF 信号级联及核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径控制的^[2]。在低氧条件下 HIF 表达异常,一方面通过

HIF/PHD 通路加重炎症反应, 造成机体损伤, 在低氧条件下功能性获得 PHD2D4E; C127S 突变能够通过抑制单核细胞功能, 减轻炎症反应, 缓解急性高原病和高原肺水肿, 因此增强 PHD2 活性可能是减轻炎症反应及促进高原低氧习服的 1 个重要方法^[16]。另一方面, HIF-1 α 通过调控 NF- κ B 途径在炎症反应中起关键调控作用^[2]。有研究发现在急性高原病和正常人群血浆中某些炎性介质的表达存在差异, 在急性高原病中促炎因子和其他炎症标志物表达显著升高, 表明机体炎性介质的异常可能与急性高原病的发生、发展密切相关, 但具体机制尚不清楚^[17]。在高原脑水肿和高原肺水肿相关研究中发现, 炎症反应可能在其发生、发展中起着重要调控作用, 其作用机制可能与急性高原病相类似。在慢性高原反应中, 部分炎症因子可能参与了高原红细胞增多症的发生、发展以及机体对高原低氧环境的习服^[18]。综上可知, 炎症反应在高原低氧损伤发生、发展中起着重要作用, 而有关炎症反应具体调控机制的研究仍集中在 HIF 及 NF- κ B 上, HIF 通路可能是引发炎症反应关键所在, 但除了 HIF 通路, 是否有其他分子通路对低氧炎症反应起调控作用尚不可知, 需要在将来研究中不断探索。此外, 如何通过干预 HIF 通路或其他方式减轻炎症从而缓解机体进入高原后损伤可能是未来研究的方向。

1.4 氧化应激和线粒体钙超载

ROS 水平的高低与细胞的能量代谢、分化、生长和凋亡等多个生理过程密切相关, 高原低氧引发严重氧化应激对人体多个系统和器官产生严重危害。在高原低氧诱发的急性高原病中氧化应激标志物增加, 并且氧化应激损伤程度与急性高原病的严重程度密切相关^[19]。而在一项有关早熟的成人研究中发现, 低氧环境导致机体氧合和抗氧化能力下降, 加重了急性高原反应^[20]。在高原肺损伤研究中发现低氧条件下 ROS 能够介导血管收缩剂反应性增强从而加重肺动脉高压, 也有研究发现高原肺水肿患者线粒体 *Complex I* 基因发生突变导致蛋白质二级结构改变加重机体氧化应激, 线粒体生物能及氧化磷酸化水平降低加重了高原脑水肿的发生、发展^[21]。在高原脑水肿研究中发现, 神经节苷脂能够通过激活 PI3K/Akt-Nrf2 通路抑制氧化应激和炎症反应, 从而对高原脑水肿起到保护

作用, 提示氧化应激对高原脑水肿发生、发展有着密切关系^[22]。此外在慢性高原病研究中发现, 线粒体 DNA 10609T 突变促进缺氧诱导细胞内 ROS 的增加是高原红细胞增多症的高危因素^[23]。利用蛋白质组学研究发现, 低氧条件下变化明显的蛋白主要富集于氧化应激相关的生物过程中, 提示氧化应激与慢性高原病发生、发展密切相关, 这可能为将来慢性高原低氧损伤防治提供新的思路。此外研究发现低氧导致线粒体钙离子进入胞浆激活非受体蛋白酪氨酸激酶, 增强了小胶质细胞间隙连接的通透性, 促进谷氨酸的释放, 调节小胶质细胞钙离子水平能够通过调控氧化还原微环境, 从而减轻低氧脑损伤^[24]。抑制线粒体钙超载能明显减轻高原低氧对机体损伤, 提示线粒体钙超载可能是高原低氧损伤发生、发展的重要原因。以上研究表明氧化应激和线粒体钙超载在急性或慢性高原反应中均发挥重要作用, 降低氧化应激反应及抑制线粒体钙超载可能是促进高原低氧习服的重要措施, 在将来还需要更多的研究来阐释具体调控机制及探索有效干预靶点及措施。

1.5 体液因素调控

在机体进入高原低氧环境后, 氧气摄入和运输对低氧习服至关重要, 其最主要的影响因素是改变血红蛋白浓度和亲和力, 血红蛋白是一种平衡节能的动态变化平衡因子, 其生理性改变有利于机体在高原低氧环境中更好地生存^[25]。体液因素的差异引起血液学性状的改变, 而血液学性状的改变进一步影响氧气的溶解与运输途径^[26]。高海拔地区气压降低使吸入空气中的氧分压减小, 为确保组织代谢有足够的氧气供应, 通过生理调节使氧摄入及氧转运途径最优化以利于高原低氧习服^[15]。在低氧环境下机体部分代谢产物促进红细胞代谢重编程和二磷酸甘油酸的合成, 从而增加氧气在体内的运输减轻缺氧组织损伤。体液因素的改变能够通过调控血红蛋白浓度从而影响机体的高原低氧习服, 但血红蛋白浓度改变也会导致血液黏稠给机体带来不良影响。此外有研究发现雌激素受体介导的内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) /一氧化氮 (NO) /环磷酸鸟苷 (cGMP) 通路激活增强了 eNOS 活性和 NO 可用性, 增加低氧环境下 NO 及 NO 代谢物的产生, 促进了高原低氧习服, 而低氧环境中大鼠 NO 合成增加并起到保护心脏作用也证

实了该结论^[27]。还有研究发现体液内的激素水平改变对细胞生长、内环境稳定、代谢的调控都至关重要，内分泌轴的改变可能有利于机体高原低氧习服^[28]，而在高海拔地区机体的交感神经处于激活状态，交感神经的改变对高原低氧习服有重要影响，而进入高原后机体体液水钠潴留则会加重急性高原病的发生、发展。综上可知，体液因素可能在高原低氧机体损伤的发生、发展中发挥重要调控作用，但目前有关体液因素调控的研究多集中在体液内血红蛋白、eNOS、NO 以及内分泌轴和交感神经改变的作用上，在将来随着代谢组学、蛋白组学、转录组学等不断发展，应探索更多影响高原低氧习服的体液调控因素，并全面深入阐释具体作用机制，为高原低氧习服提供更加全面理论依据。

2 高原低氧损伤易感性靶点

高原低氧给机体带来巨大的损伤，且目前仍无安全有效的防治手段，能否在高原损伤发生前实施有效干预尤为重要。近年来有关高原低氧损伤易感性预测靶点的研究逐渐成为热点，得到越来越多关注。通过急性高原病患者与正常人群对比发现，线粒体 DNA 单倍群 D 和 M9 降低了急性高原病发病率，而单倍群 B 和 M7 可能是急性高原病的危险因素^[29]。另外研究发现降低血清生物标志物骨桥蛋白 (Osteopontin, OPN) 可能通过调节氧化应激加重急性高原病，同时血浆超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的降低也与急性高原病有关，提示血浆 OPN 与 SOD 可能是急性高原病的潜在预测标志物^[30]。

在高原肺水肿研究上，通过对高原肺水肿患者与健康汉族人群线粒体基因组测序及线粒体 DNA 多态性的对比发现，线粒体单倍群 M33a2' 3 和 H2a2a1、单倍群 B 和 D4 及单倍群 nt3970C-nt13497G、线粒体 DNA 3397G 和 3552A 基因型、线粒体 DNA T16172C 等均与高原肺水肿易感性密切相关，增加了高原肺水肿的风险，且线粒体 DNA 拷贝数改变对高原肺水肿易感性发挥显著协同作用，而 T16519C 突变降低了高原肺水肿的易感性，单倍型 nt3010G-nt3970C 可能促进高原低氧习服^[21,31-32]。其他研究发现线粒体 DNA3010 与高原肺水肿密切

相关，G 等位基因是汉族人患高原肺水肿的危险因素，而 A 等位基因可能是保护因素^[33]。此外，循环 miRNA 水平可能与急性高原病和高原肺水肿密切相关，miR-369-3p、miR-449b-3p、miR-136-3p 可能是预测急性高原病易感性的可靠生物标志物，miR-124-3p 能抑制内皮一氧化氮合成酶、脂肪细胞因子和成红细胞特异性转化因子 1 的表达，促进了高原肺水肿发生、发展，microRNA 抑制 HIF-1 α 信号通路可能在高原低氧习服不良的发病机制中起关键作用^[34]。除了上述结果外，血浆蛋白质组学改变同样对高原低氧损伤有辅助预测价值。在高原肺水肿中，硫转移酶 1A1 增加，而硫氧还蛋白、谷胱甘肽过氧化物酶和载脂蛋白也可作为评估高原低氧习服的重要指标，而内皮功能标志物可能与高原肺水肿发病密切相关，在高原肺水肿患者体内可溶性激酶结构域受体水平显著降低，内皮素-1 水平显著升高，且内皮素-1 水平可能与疾病严重程度相关^[35]。虽然目前有关高原肺水肿易感性靶点研究众多，但是研究缺乏系统性，线粒体基因组及代谢组学改变在高原肺水肿发病机制中的作用尚不清楚。

在慢性高原反应研究上，通过对无血缘夏尔巴人线粒体基因组测序发现，夏尔巴人特有的 C4a3b1 G3745A 和 A4e3a T4216C 突变体可能通过影响线粒体复合体 I 功能促进高原低氧环境习服。线粒体单倍群 B 和 M7 与高原低氧人群习服不良有关，而单倍群 M9a1a1c1b 可能促进高原低氧习服相关，特别是单倍群 M9a1a1c1b 的 T3394C 和 G7697A 变异可能是高原低氧习服的重要原因^[15,36]。研究发现 PIK3CD 中的 1 个 SNP 位点与藏族人群的高原红细胞增多症密切相关^[37]，线粒体 DNA 10609T 促进低氧细胞内 ROS 的增加，是高原红细胞增多症的高危险因素^[23]。随着蛋白质组学的发展，越来越多的研究证实血小板生成素、白细胞介素 2、SOD 和 NO、EGLN1 等可能对高原红细胞增多症具有预测价值^[38]。李小微等^[39]研究也证实 EGLN1 基因的 rs2790859 和 rs12097901 位点 G-C 单体突变改善了高原红细胞增多症，促进了机体对高原低氧的习服。血清白细胞介素-2、白细胞介素-3、巨噬细胞趋化蛋白 1、白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-16 水平的改变可能是高原红细胞增多症

和低氧习服的新的生物标志物^[18]。

近年来有关高原低氧损伤易感标志物的研究越来越多, 这也表明在无有效治疗高原低氧损伤手段时, 研究者把视角重点前移至预测筛选, 提前干预。然而目前有关高原低氧损伤易感性预测靶点的研究仍有许多不足, 可能需要在将来研究中不断完善: ①在研究方法上有待进一步优化。近年来线粒体基因组二代、三代高通量测序技术的快速发展为线粒体基因组高原低氧损伤相关靶点筛选提供无限便利。②研究对象上有待进一步增强。目前研究多聚焦在高原肺水肿上, 对更加凶险的高原脑水肿研究较少。③研究样本量上进一步扩大。目前有关研究样本量相对较少, 可能会对研究结果造成一定偏倚。④虽然近年来有关高原肺水肿研究众多, 但各研究之间缺乏关联, 研究整体性欠佳, 且线粒体 DNA 多态性结果呈现不完全一致, 原因可能与样本量大小、样本纳入标准、检测手段、测序深度等因素有关。⑤研究还多停留在不同人群位点差异基础研究上。下一步应增加应用研究, 加强成果转化, 根据检测指标研究定性定量试剂盒用于高原低氧习服状态的预测并构建大型队列研究加以验证。在将来随着研究的不断深入完善, 高原低氧损伤早期预警相关研究一定会取得突破性进展, 为高原医学发展提供坚实基础。

3 促进高原低氧习服措施

3.1 化学药物

在促进高原低氧习服众多措施中, 化学药物仍是最直接、最快速的方法。既往研究发现唯一被美国食品药品监督管理局批准用于防治急性高原反应的碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺在高原反应防治中具有良好作用^[40]。乙酰唑胺既可通过抑制碳酸酐酶活性, 降低肾小管对碳酸氢盐的重吸收, 改善机体碱中毒, 也可通过刺激外周感受器增加通气量, 提高氧摄取, 还可以促进血管舒张, 增加血流, 在治疗急性和慢性高原病中都有一定疗效。但由于乙酰唑胺存在较大副作用, 部分研究认为乙酰唑胺仅适用于急性高原反应的治疗, 而不建议用于预防, 并且乙酰唑胺通过肾脏代谢, 肾功能不全患者应谨慎使用, 因此有关乙酰唑胺预防

急性高原反应的安全性还有待进一步研究。另外, 醋甲唑胺防治高原反应也具有良好疗效, 其作用机制与乙酰唑胺类似, 但醋甲唑胺脂溶性更高, 血浆蛋白结合更少和肾脏排泄副作用更少。醋甲唑胺除了抑制碳酸酐酶, 还能激活转录因子抗氧化核因子相关因子 2 以及抑制白细胞介素 1 β 的释放, 从而减少机体高原低氧损伤, 促进高原低氧习服, 醋甲唑胺疗效及副作用较乙酰唑胺更优, 但仍需更多、更深入的临床随机对照试验来论证^[41]。除了碳酸酐酶抑制剂外, 一些其他种类常用药物也被用于预防高原损伤的发生、发展。激素类药物如地塞米松、布地奈德, 非甾体类消炎药如布洛芬, 钙调节剂如硝苯地平、磷酸二酯酶抑制剂西地那非和他达拉非等对高原反应都有一定防治作用^[42], 其中地塞米松和布地奈德预防高原反应具有良好效果, 但因为属于激素类药物, 长期大量服用对机体有一定副作用, 应谨慎使用。除此之外, 利尿剂螺内酯, 心血管药物曲美他嗪、美托洛尔, 呼吸类药物氨茶碱、沙美特罗等对高原损伤的预防都有一定作用, 但尚缺乏系统有效人群研究来探讨其有效性及安全性, 应用范围有限。虽然促进高原低氧习服化学药物种类繁多, 但部分药物毒副作用较大, 不能预防性使用或者长期使用, 有的使用效果有限, 并且都集中在老药新用研究上, 目前仍缺乏有效、特异、无副作用的化学药物来预防及治疗高原低氧损伤。因此阐释高原低氧损伤分子机制, 研发高效、安全的新型药物, 并通过大样本、多中心随机对照试验验证药物效用可能是未来研究方向。

3.2 中成药

化学药物虽然起效快, 但因部分药物毒副作用较大, 部分药物效果不佳限制其应用, 因此促进高原低氧习服的中药得到越来越多的关注, 如红景天的研究, 红景天具有抗炎及缓解身心疲劳作用, 研究发现红景天能够降低增殖细胞核抗原, 细胞周期蛋白 1、细胞周期蛋白依赖性激酶 4 的表达水平缓解高原低氧引起的肺动脉高压^[43]。研究发现红景天通过调节细胞线粒体能量代谢和细胞凋亡从而减轻高原低氧诱导的脑损伤^[44], 此外红景天胶囊还对急性高原病、高原肺水肿起着重要防治作用。但有关红景天对高原低氧习服作用研究多

集中在基础机制上, 缺乏大样本、多中心的人群随机对照试验来探讨其对高原低氧习服的具体作用。此外复方丹参滴丸在促进高原低氧习服中具有重要作用, 研究者通过对 160 例登山志愿者研究发现, 复方丹参滴丸明显降低了急性高原病发病率, 提高运动耐受性, 降低心率、心肌耗氧量及炎症因子水平, 表明复方丹参滴丸对高原低氧习服具有促进作用, 而通过对复方丹参滴丸药理学、分子对接试验研究发现, 其在治疗高原性心脏病中具有重要作用^[45]。目前复方丹参滴丸在防治急性高原病、高原肺水肿、高原脑水肿及高原性心脏病中已经得到广泛应用, 并且已经成为人们进入高原工作生活常备药物。除了红景天和复方丹参滴丸两种较为成熟药物外, 西红花能够促进线粒体生物合成、改善机体氧化应激从而减轻高原低氧脑损伤, 而在心肌缺血缺氧模型中, 西红花能够通过降低 Bcl-2、Bax、Caspase-3 的表达对缺血缺氧小鼠心脏发挥保护作用, 提示西红花可能具有促进高原低氧习服作用^[46], 但目前缺乏可以直接应用的相关有效药物。此外, 一些代谢产物如银杏叶提取物、白藜芦醇、多酚类物质、脂联素、甘草次酸、檳榔多酚等对高原低氧习服也有一定的研究价值。多项研究已经证实中成药在促进高原低氧习服中发挥重要作用, 具有良好的应用前景。但因中成药种类繁多, 起效相对缓慢, 不能很好适用于急性高原病、高原肺水肿、高原脑水肿的治疗, 此外, 其作用机制复杂, 且部分药物还没有研制成熟上市, 在将来有关更加高效促进高原低氧习服中成药的研发仍然是亟待解决的问题。

3.3 间歇低氧习服

近年来, 间歇缺氧对高原低氧习服的作用逐渐受到关注。间歇低氧训练是提高运动员运动成绩的常用方法, 也是促进高原低氧习服的重要措施, 研究发现间歇低氧训练能够减轻高原低氧引起的炎症, 增加血液中红细胞含量, 改变通气模式及调节线粒体功能等, 促进高原低氧习服^[47]。此外, 研究者通过对 5 000 m 海拔肺动脉高压模型大鼠研究发现, 间歇短时间低氧复氧能够抑制缺氧引起的肺动脉平滑肌细胞的增殖、迁移和表型转化, 从而改善肺动脉结构和功能重塑, 降低高原

低氧引发的肺动脉高压, 促进高原低氧习服^[48]。虽然间歇低氧毒副作用较少, 但因间歇低氧习服需要时间较长, 且对仪器设备要求较高, 因此不适合急性或大批量人群进入高原使用, 在将来应将更多研究聚焦在更加简便、通用的促进低氧习服措施中。

3.4 营养因素

在高原低氧环境中生活工作的人进化出一系列习服机制以适应高原氧气供应减少和营养资源缺乏的环境。有报道营养对于提高高原低氧习服能力具有重要调控作用, 高原低氧环境对内分泌系统、能量摄入、代谢都有重要影响, 合适的能量摄入能够减轻高原反应, 促进高原低氧习服^[49]。此外, 高原低氧还会导致机体肠道菌群改变, 免疫功能的紊乱, 而营养因素的改变对肠道菌群及机体免疫环境的维持具有重要作用, 肠道菌群改变对高原低氧习服具有一定的调控作用^[50]。但在阐释营养因素对高原低氧习服促进作用的同时, 仍有很多其他重要问题有待回答, 例如如何确定不同人群合适的营养水平, 该如何策略性应用营养干预来促进高原低氧习服, 如何研发普遍适合大多数人使用的营养功能食品, 这些问题在将来研究中仍有待解决。

3.5 其他措施

除此之外, 促进高原低氧习服措施还有很多, 如阶梯习服与适应性运动锻炼。阶梯习服是指在机体进入高原过程中, 每隔一定海拔停留一段时间, 在习服该处海拔后再继续向上前进。适应性运动锻炼指机体在进入高原前先在低海拔地区进行适量运动锻炼以增加心肺功能, 从而增加机体对氧气的摄入与利用, 进而促进高原低氧习服。此外, 进入高原方式不同, 高原反应发生率也不相同。除上述措施外, 还有一些基本措施可促进高原低氧习服, 如心理治疗、禁烟禁酒、增强锻炼等。这些促进高原低氧习服措施虽然种类繁多且无副作用, 但效果终究有限, 且缺乏系统性、大样本、多中心的随机对照研究来证实其有效性。

4 展望

青藏高原与印度接壤, 地理位置极为重要, 近年来青藏高原国防和经济地位不断增加。随着

我国高原医学的不断发展, 相关的高原低氧损伤发生、发展机制的基础研究、不同高原习服状况人群临床样本血液学、生物化学和基因组学分析、促进高原低氧习服药物研发得到广泛关注, 包括高原低氧损伤发生、发展机制、线粒体功能和基因组改变对高原低氧习服状况的预测价值、如何快速促进高原低氧习服逐渐成为研究的热点和难点。虽然研究取得一定成果, 但随着研究的不断深入, 越来越多亟待解决的问题呈现出来: ①研究局限于老鼠模型, 无法很好阐释人体急性高原反应发病机制, 对高原低氧习服不良发生、发展机制研究仍有很大的空间; ②对于高原低氧习服状态靶向预测手段有限, 研究多局限在不同人群差异对比, 缺乏前瞻性队列研究; ③研究对象缺乏整体性, 人是一个整体, 不同高原低氧损伤发生、发展都不是独立存在的, 但目前有关研究集中在某一系统、单一疾病上; ④研究结果缺乏成果转化, 应用型研究匮乏, 缺乏特异预检方法指导预防性用药; ⑤虽然促进高原低氧习服手段繁多, 但实用性有限, 缺乏促进高原低氧习服新药研发。因此, 通过建立大型队列研究, 探寻可以快速、准确预测适宜高原居住人群的特异性靶点并在此基础上促进习服不良人群对高原低氧环境快速习服, 减轻高原低氧对机体损伤的药物研发可能会成为未来研究方向的重点, 包括: ①充分利用代谢组学、转录组学、全基因组关联分析等先进技术, 以大型动物为研究对象, 充分阐释急性高原病、高原肺水肿、高原脑水肿、慢性高原病的发生、发展机制, 为下一步高原反应预测靶点的筛选提供基础理论支撑; ②充分利用二代、三代高通量测序技术, 纳入大样本人群为研究对象, 进一步筛选能够特异高效靶向预测高原低氧习服状况的预警标志物; ③加大研究成果转化, 以高原低氧习服预测标志物为依据, 研发高效预测急性高原病特异性试剂盒, 构建前瞻性大型队列研究验证其特异性; ④以机制研究为基础, 以预测靶点研究为导向, 加大抗缺氧措施、药物及装备的研发, 增加高原反应治疗的保底手段。总之, 随着高原医学快速发展, 有关高原低氧损伤发生、发展机制和预警靶点筛选、促高原低氧习服措施研发的研究会得到越来越广泛的关注, 相

信在不久的将来集高原损伤发生、发展机制阐释, 早期预警, 有效预防, 快速诊断与良好治疗于一体的高原医学系统研究一定会取得突破性的进展。

参 考 文 献 :

- [1] BARTOSZEWSKI R, MOSZYŃSKA A, SEROCKI M, et al. Primary endothelial cell - specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 7929-7941.
- [2] MCGETTRICK A F, O'NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 524-536.
- [3] BAO L, CHEN Y, LAI H T, et al. Methylation of hypoxia-inducible factor (HIF) -1 α by G9a/GLP inhibits HIF-1 transcriptional activity and cell migration[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(13): 6576-6591.
- [4] IVAN M, KAELIN W G Jr. The EGLN-HIF O₂-sensing system: multiple inputs and feedbacks[J]. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 772-779.
- [5] PENG Y, CUI C Y, HE Y X, et al. Down-regulation of EPAS1 transcription and genetic adaptation of Tibetans to high-altitude hypoxia[J]. *Mol Biol Evol*, 2017, 34(4): 818-830.
- [6] XIN J X, ZHANG H, HE Y X, et al. Chromatin accessibility landscape and regulatory network of high-altitude hypoxia adaptation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4928.
- [7] BRUTSAERT T D, KIYAMU M, ELIAS REVOLLENDO G, et al. Association of EGLN1 gene with high aerobic capacity of Peruvian Quechua at high altitude[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(48): 24006-24011.
- [8] SHARMA K, MISHRA A, SINGH H N, et al. High-altitude pulmonary edema is aggravated by risk loci and associated transcription factors in HIF-prolyl hydroxylases[J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(18): 1734-1749.
- [9] JAIN I H, CALVO S E, MARKHARD A L, et al. Genetic screen for cell fitness in high or low oxygen highlights mitochondrial and lipid metabolism[J]. *Cell*, 2020, 181(3): 716-727.e11.
- [10] SONG A R, ZHANG Y J, HAN L, et al. Erythrocytes retain hypoxic adenosine response for faster acclimatization upon re-ascend[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14108.
- [11] MURRAY A J, HORSCROFT J A. Mitochondrial function at extreme high altitude[J]. *J Physiol*, 2016, 594(5): 1137-1149.
- [12] CHITRA L, BOOPATHY R. Adaptability to hypobaric hypoxia is facilitated through mitochondrial bioenergetics: an in vivo study[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(5): 1035-1047.
- [13] MIGLANI M, RAIN M, PASHA Q, et al. Shorter telomere length, higher telomerase activity in association with tankyrase gene polymorphism contribute to high-altitude pulmonary edema [J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(18): 3094-3106.
- [14] PASTUKH V M, GORODNYA O M, GILLESPIE M N, et al. Regulation of mitochondrial genome replication by hypoxia: the role of DNA oxidation in D-loop region[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 96: 78-88.

- [15] MCCLELLAND G B, SCOTT G R. Evolved mechanisms of aerobic performance and hypoxia resistance in high-altitude natives[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81: 561-583.
- [16] BHATTACHARYA S, SHRIMALI N M, MOHAMMAD G, et al. Gain-of-function Tibetan PHD2D4E; C127S variant suppresses monocyte function: a lesson in inflammatory response to inspired hypoxia[J]. *EBioMedicine*, 2021, 68: 103418.
- [17] WANG C, JIANG H, DUAN J Y, et al. Exploration of acute phase proteins and inflammatory cytokines in early stage diagnosis of acute mountain sickness[J]. *High Alt Med Biol*, 2018, 19(2): 170-177.
- [18] YI H, YU Q J, ZENG D F, et al. Serum inflammatory factor profiles in the pathogenesis of high-altitude polycythemia and mechanisms of acclimation to high altitudes[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 8844438.
- [19] IRARRÁZVAL S, ALLARD C, CAMPODÓNICO J, et al. Oxidative stress in acute hypobaric hypoxia[J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(2): 128-134.
- [20] DEBEVEC T, PIALOUX V, POUSSEL M, et al. Cardio-respiratory, oxidative stress and acute mountain sickness responses to normobaric and hypobaric hypoxia in prematurely born adults[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2020, 120(6): 1341-1355.
- [21] SHARMA S, SINGH Y, SANDHIR R, et al. Mitochondrial DNA mutations contribute to high altitude pulmonary edema via increased oxidative stress and metabolic reprogramming during hypobaric hypoxia[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2021, 1862(8): 148431.
- [22] GONG G, YIN L, YUAN L B, et al. Ganglioside GM1 protects against high altitude cerebral edema in rats by suppressing the oxidative stress and inflammatory response via the PI3K/AKT-Nrf2 pathway[J]. *Mol Immunol*, 2018, 95: 91-98.
- [23] JIANG C H, CUI J H, LIU F Y, et al. Mitochondrial DNA 10609T promotes hypoxia-induced increase of intracellular ROS and is a risk factor of high altitude polycythemia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87775.
- [24] SOCODATO R, PORTUGAL C C, RODRIGUES A, et al. Redox tuning of Ca²⁺ signaling in microglia drives glutamate release during hypoxia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 118: 137-149.
- [25] STORZ J F, SCOTT G R. Life ascending: mechanism and process in physiological adaptation to high-altitude hypoxia[J]. *Annu Rev Ecol Evol Syst*, 2019, 50: 503-526.
- [26] STORZ J F, BAUTISTA N M. Altitude acclimatization, hemoglobin-oxygen affinity, and circulatory oxygen transport in hypoxia[J]. *Mol Aspects Med*, 2022, 84: 101052.
- [27] POOJA, SHARMA M, SINGH K, et al. Estrogen receptor (ESR1 and ESR2) -mediated activation of eNOS-NO-cGMP pathway facilitates high altitude acclimatization[J]. *Nitric Oxide*, 2020, 102: 12-20.
- [28] KEENAN D M, PICHLER HEFTI J, VELDHUIS J D, et al. Regulation and adaptation of endocrine axes at high altitude[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(2): E297-E309.
- [29] LI F X, JI F Y, ZHENG S Z, et al. MtDNA haplogroups M7 and B in southwestern Han Chinese at risk for acute mountain sickness[J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(4): 553-558.
- [30] TANG X G, WEN J, ZHANG X S, et al. Association between decreased osteopontin and acute mountain sickness upon rapid ascent to 3500 m among young Chinese men[J]. *J Travel Med*, 2018, 25(1): tay075.
- [31] SHARMA S, SINGH S, GUPTA R K, et al. Mitochondrial DNA sequencing reveals association of variants and haplogroup M33a23 with high altitude pulmonary edema susceptibility in Indian male lowlanders[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10975.
- [32] LUO Y J, GAO W X, CHEN Y, et al. Rare mitochondrial DNA polymorphisms are associated with high altitude pulmonary edema (HAPE) susceptibility in Han Chinese[J]. *Wilderness Environ Med*, 2012, 23(2): 128-132.
- [33] 陈郁, 龚亮, 陈兴书, 等. mtDNA3010A/G 基因型变异在高原肺水肿发病中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2019, 41(8): 734-740.
- [34] LIU B, HUANG H, WANG S X, et al. Physiological adjustments and circulating MicroRNA reprogramming are involved in early acclimatization to high altitude in Chinese Han males[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 601.
- [35] BARKER K R, CONROY A L, HAWKES M, et al. Biomarkers of hypoxia, endothelial and circulatory dysfunction among climbers in Nepal with AMS and HAPE: a prospective case-control study[J]. *J Travel Med*, 2016, 23(3): taw005.
- [36] KANG L L, ZHENG H X, CHEN F, et al. mtDNA lineage expansions in Sherpa population suggest adaptive evolution in Tibetan highlands[J]. *Mol Biol Evol*, 2013, 30(12): 2579-2587.
- [37] FAN X W, MA L F, ZHANG Z Y, et al. Associations of high-altitude polycythemia with polymorphisms in PIK3CD and COL4A3 in Tibetan populations[J]. *Hum Genomics*, 2018, 12(1): 37.
- [38] 李晓彤, 阿祥仁, 蔡小玲. 蛋白质组学在慢性高原病诊断及发病机制研究中的应用[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(25): 2004-2007.
- [39] 李小薇, 肖军, 范秀, 等. 携带 EGLN1 不同 SNPs 基因型对汉族人群适应青藏高原低氧环境的作用研究[J]. *中国输血杂志*, 2019, 32(8): 756-761.
- [40] SHLIM D R. The use of acetazolamide for the prevention of high-altitude illness[J]. *J Travel Med*, 2020, 27(6): taz106.
- [41] LU H, ZHANG H Q, JIANG Y Y. Methazolamide in high-altitude illnesses[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 148: 105326.
- [42] NIETO ESTRADA V H, MOLANO FRANCO D, MEDINA R D, et al. Interventions for preventing high altitude illness: part 1. Commonly-used classes of drugs[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD009761.
- [43] NAN X M, SU S S, MA K, et al. Bioactive fraction of *Rhodiola algida* against chronic hypoxia-induced pulmonary arterial

- hypertension and its anti-proliferation mechanism in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 216: 175-183.
- [44] 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-1 α /microRNA 210/ISCU1/2(COX10) signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 241: 111801.
- [45] LI Z B, GUO J, LIU C W, et al. Compound Danshen dripping pill promotes adaptation to acute high-altitude exposure[J]. *High Alt Med Biol*, 2020, 21(3): 258-264.
- [46] ZHANG X Y, ZHANG X J, DANG Z C, et al. Cognitive protective mechanism of crocin pretreatment in rat submitted to acute high-altitude hypoxia exposure[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 3409679.
- [47] VISCOR G, TORRELLA J R, CORRAL L, et al. Physiological and biological responses to short-term intermittent hypobaric hypoxia exposure: from sports and mountain medicine to new biomedical applications[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 814.
- [48] LYU Q, BAI Y G, CHENG J H, et al. Intermittent short-duration reoxygenation protects against simulated high altitude-induced pulmonary hypertension in rats[J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21212.
- [49] STELLINGWERFF T, PEELING P, GARVICAN-LEWIS L A, et al. Nutrition and altitude: strategies to enhance adaptation, improve performance and maintain health: a narrative review[J]. *Sports Med*, 2019, 49(Suppl 2): 169-184.
- [50] MAZEL F. Living the high life: could gut microbiota matter for adaptation to high altitude? [J]. *Mol Ecol*, 2019, 28(9): 2119-2121.

(李科 编辑)

本文引用格式: 史喜德, 周世强, 刘峰舟, 等. 高原低氧习服的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(24): 40-49.

Cite this article as: SHI X D, ZHOU S Q, LIU F Z, et al. Research progress on acclimatization to high-altitude hypoxia[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(24): 40-49.