

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.12.007  
文章编号: 1005-8982 (2025) 12-0037-09

消化系统疾病专题·综述

## 高原低压低氧环境下肝脏糖代谢 和脂代谢改变的研究进展\*

折小娟<sup>1,2</sup>, 和林洁<sup>2</sup>, 邢金良<sup>2</sup>, 姜鸣<sup>1</sup>, 季乐乐<sup>3</sup>

(1. 延安大学 生命科学学院生物学系, 陕西 延安 716000; 2. 空军军医大学 基础医学院  
生理与病理生理学教研室, 陕西 西安 710032; 3. 空军军医大学 基础医学院  
基础医学国家级实验教学示范中心, 陕西 西安 710032)

**摘要:** 高原低压低氧环境对人类健康构成严峻挑战, 为适应这一极端环境, 人体全身及各器官会启动独特的代谢变化。在低氧暴露下骨骼肌等器官的代谢会发生重塑, 以有效应对环境压力。然而, 在肝脏中, 高原低压低氧会引发肝脂肪变性, 并造成肝细胞损伤。尽管如此, 关于肝脏糖脂代谢与高原低氧暴露关系的研究却相对较少, 相关机制尚不清楚, 需进一步深入探讨。鉴于此, 该文综述高原低压低氧环境下肝脏糖脂代谢的适应性变化及其可能的发生机制, 旨在为今后通过调控低压低氧条件下肝脏糖脂代谢、维持机体代谢稳态提供理论参考。

**关键词:** 高原; 低压低氧; 肝脏; 糖代谢; 脂类代谢

**中图分类号:** R333.4

**文献标识码:** A

## Research advances on alterations of hepatic glucose and lipid metabolism under hypobaric hypoxia at high altitudes\*

She Xiao-juan<sup>1,2</sup>, He Lin-jie<sup>2</sup>, Xing Jin-liang<sup>2</sup>, Jiang Ming<sup>1</sup>, Ji Le-le<sup>3</sup>

(1. Department of Biology, School of Life Sciences, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China;  
2. Department of Physiology and Pathophysiology, Fourth Military Medical University, Xi'an,  
Shaanxi 710032, China; 3. National Demonstration Center For Experimental Basic Medical  
Science Education, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

**Abstract:** Hypobaric hypoxia at high altitudes poses a significant challenge to human health. To adapt to such an extreme environment, the human body and its organs initiate distinct metabolic changes. Under hypoxic exposure, the metabolism of skeletal muscle and other organs undergoes remodeling to effectively cope with environmental stress. Nevertheless, in the liver, hypobaric hypoxia at high altitudes can induce hepatic steatosis and cause hepatocellular injury. Despite these observations, research on the effects of high-altitude hypoxic exposure on hepatic glucose and lipid metabolism remains scarce. The underlying mechanisms are poorly understood and require further in-depth exploration. Accordingly, this review focuses on the adaptive changes and potential mechanisms of hepatic glucose and lipid metabolism under hypobaric hypoxia at high altitudes, aiming to offer a theoretical foundation for future efforts to modulate hepatic metabolism and maintain metabolic homeostasis under such conditions.

**Keywords:** high altitudes; hypobaric hypoxia; liver; glucose metabolism; lipid metabolism

收稿日期: 2024-12-12

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No:82170597); 陕西省自然科学基金基础研究计划(No:2021JZ-28)

[通信作者] 季乐乐, E-mail: jilele@fmmu.edu.cn; Tel: 029-84712354

高原地区因氧气分压降低而形成低压低氧环境。国际高山协会把海拔 $>1\,500\text{ m}$ 的地区定义为高原。根据海拔的高度分级,可以分为中等海拔( $1\,500\sim 3\,000\text{ m}$ )、高海拔( $3\,500\sim 5\,500\text{ m}$ )、极高海拔( $5\,500\sim 8\,000\text{ m}$ )和死亡区域( $>8\,000\text{ m}$ )。据统计,全球有超过5亿人口居住在 $\geq 1\,500\text{ m}$ 、以低压低氧为主要特征的高海拔地区,其中816万人工作生活在海拔 $\geq 2\,500\text{ m}$ 地区,2520万人生活在 $\geq 3\,000\text{ m}$ 地区,1400万人生活在 $\geq 3\,500\text{ m}$ 地区;而中国是生活在 $\geq 3\,500\text{ m}$ 地区人口最多的国家<sup>[1]</sup>。近年来随着旅游业的发展,大量徒步旅行者、登山者和滑雪者被高原地区的独特魅力所吸引,纷纷进入高原,这使得高原相关疾病的发病机制、预防及治疗等研究愈发重要。

高原低氧会导致吸入氧分压较低,动脉血氧含量降低(全身性低氧血症),进而导致组织缺氧(细胞/线粒体氧可用性降低),对机体的生理功能产生重要的影响。低氧血症和组织缺氧也见于许多疾病,是危及患者健康的重要因素。危重症患者的临床表现差异较大,使得对缺氧的深入探索难以施行。高原缺氧会引起一些高原疾病,其中以急性高原病最为常见,其次为高海拔肺水肿、高海拔脑水肿、高海拔肺动脉高压、慢性高原病<sup>[2]</sup>。低氧对人体的影响复杂而广泛,不仅会直接损伤细胞和组织,还可能影响代谢途径等方面。目前,既往的大多数研究主要集中在神经系统、心血管系统、呼吸系统。肝脏作为人体最大的代谢器官,是一个大型的代谢反应场所。由于血液供应的特殊性,肝脏内形成的氧分压呈梯度代谢,导致肝脏对缺氧损害极为敏感。然而高原低压低氧调控肝脏代谢的研究相对较少,且机制远未阐明。因此,本文主要综述了高原低压低氧环境下肝脏糖脂代谢适应性变化及其可能发生机制,以期为今后通过调控低压低氧下肝脏糖脂代谢,进而维持机体代谢稳态提供参考。

根据高原暴露时间的长短,低压低氧分为急性低压低氧、亚急性低压低氧和慢性低压低氧。急性低压低氧指短时间暴露(数小时);亚急性低压低氧是指较短时间暴露(1周内),主要涉及登山者和游客;由于慢性暴露的定义存在争议,笔者将其定义为 $\geq 2$ 周。

## 1 高原低压低氧对肝脏糖代谢的影响

众多研究已经证实,在低氧环境下,骨骼肌的代谢活动经历了显著调整,具体表现为氧化代谢减少和糖酵解增强,这些变化在全身代谢调节中起着关键作用,并且已经得到了广泛的研究<sup>[3-4]</sup>。然而,关于低气压和缺氧环境对肝脏糖代谢的影响,包括葡萄糖摄取、糖酵解、糖原合成及糖异生等代谢途径的具体变化和可能机制尚未阐明。

### 1.1 高原低压低氧环境下肝脏葡萄糖摄取的波动性

葡萄糖摄取是生物体获取能量来源的一个关键过程。MIDHA等<sup>[5]</sup>研究发现,在不同吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen,  $\text{FiO}_2$ )(21%  $\text{FiO}_2$ 对应海平面室内空气的氧分压,8%  $\text{FiO}_2$ 对应海拔 $>5\,000\text{ m}$ 高度)的模拟环境中,小鼠葡萄糖摄取在急性低氧3 h、24 h、亚急性低氧1周和慢性低氧3周均显著增加,且1周时达峰值;此外,与低氧1周相比,慢性低氧3周时肝脏葡萄糖摄取显著减弱,但维持在较高水平,提示在急性低氧条件下,肝脏葡萄糖摄取显著增强,而随着低氧时间延长,肝脏葡萄糖摄取能力可能会降低。葡萄糖转运体蛋白表达、储备、转位增加决定细胞的葡萄糖摄取。葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, GLUT2)是肝细胞中最主要的葡萄糖转运载体。LIU等<sup>[6]</sup>发现在模拟海拔 $5\,000\text{ m}$ 环境下,小鼠肝脏GLUT2 mRNA表达在处理6、12 h后显著增加,提示急性低压低氧环境下,机体通过增强GLUT2表达,促进肝脏葡萄糖摄取。与之相似,赵成玉等<sup>[7]</sup>发现在海拔 $3\,700\text{ m}$ 高原低氧的环境下,大鼠肝脏GLUT2 mRNA表达明显增加,在第30天达到峰值,且随着低氧时间的进一步延长其表达量逐渐下降,而在第90天再次明显升高,这是机体的适应性调节机制。这些证据表明在急性低压低氧环境下,葡萄糖的利用率增加,可能是机体对低氧的适应性反应之一。随着缺氧时间的延长,这种适应性反应逐渐达到新平衡状态。

### 1.2 高原低压低氧环境下肝脏葡萄糖有氧氧化的波动性

糖的有氧氧化是指葡萄糖生成丙酮酸后,在有氧条件下,进一步氧化生成乙酰辅酶A,经三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)彻底氧化成水、二氧化碳 $\text{CO}_2$ 及能量的过程。BLUME等<sup>[8]</sup>开展了一项实验,给小鼠注射了多种碳- $^{14}\text{C}$ 标记的葡萄糖化合

物,包括D-葡萄糖- $^{14}\text{C}$ (UL)、D-葡萄糖-1- $^{14}\text{C}$ 、D-葡萄糖-6- $^{14}\text{C}$ ,随后将小鼠置于代谢室中,并向室内通入不含 $\text{CO}_2$ 的空气,收集小鼠呼出的 $\text{CO}_2$ ,通过测量其中的 $^{14}\text{C}$ 含量,来评估不同代谢途径的活性变化。研究结果显示,在海拔3 800 m的环境下持续暴露1个月后,与海平面水平相比,小鼠在白天的葡萄糖 $^{14}\text{CO}_2$ 生成速率显著降低,而夜间则无明显变化。这一结果表明,在高原低压低氧环境下,小鼠肝脏中的葡萄糖有氧氧化过程受到阻碍,导致白天葡萄糖氧化速率降低,而夜间未受影响。该研究结果证实了海拔高度对小鼠代谢途径活性变化具有显著影响。进一步,MIDHA等<sup>[5]</sup>运用同位素示踪技术探究了缺氧条件对小鼠葡萄糖氧化过程的影响,在模拟不同氧浓度环境下采用U- $^{13}\text{C}$ 标记的葡萄糖,追踪碳元素从葡萄糖转化为TCA中间代谢物(如琥珀酸、延胡索酸和苹果酸)的过程,结果显示,小鼠肝脏中苹果酸丰度在急性低氧24 h显著降低,而在慢性低氧3周后显著升高,这表明肝脏葡萄糖氧化能力在急性低氧初期显著降低,但随着时间推移逐渐恢复至接近正常水平。在急性低压低氧环境下,肝脏中的缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达显著上调,并且这种上调与海拔梯度(氧浓度降低)呈正相关<sup>[9]</sup>。丙酮酸脱氢酶复合体作为连接糖酵解与TCA循环的关键限速酶,负责将丙酮酸转化为乙酰CoA;其活性受丙酮酸脱氢酶激酶负性调控。有报道指出HIF-1 $\alpha$ 可通过丙酮酸脱氢酶激酶/丙酮酸脱氢酶复合体通路减少胚胎成纤维细胞线粒体耗氧量,从而抑制葡萄糖有氧氧化<sup>[10]</sup>。这表明急性低压低氧环境下,肝脏中表达上调的HIF-1 $\alpha$ 可能通过相同途径抑制葡萄糖的有氧氧化。

综上所述,肝脏葡萄糖有氧氧化在高海拔低压低氧环境下呈现出先下降后上升的趋势,这可能是机体通过抑制肝脏葡萄糖有氧氧化来减少耗氧量的应激反应。此外,鉴于急性低压低氧环境下肝脏葡萄糖摄取的增加,进一步推测葡萄糖的消耗可能用于糖酵解或其他非TCA代谢途径。

### 1.3 高原低压低氧环境下肝脏糖酵解的波动性

糖酵解是指在无氧条件下,葡萄糖在细胞质中被分解成为丙酮酸的过程,是葡萄糖无氧和有氧氧化的共同起始途径,能为细胞提供快速有效的能量来源。葡萄糖激酶(Glucokinase, GK)、磷酸果糖激酶(Phosphofructokinase, PFK)和丙酮酸激酶(pyruvate

kinase, PK)是调控这一过程的关键酶。研究表明,在模拟的高海拔环境下,机体的代谢过程会发生显著变化。LIU等<sup>[6]</sup>指出在模拟海拔5 000 m的环境下,小鼠在处理6、12 h后血液乳酸水平显著降低;此外,该研究还观察到在处理6 h后肝脏GK、PFK、PK mRNA表达显著下调,且在处理12 h后GK mRNA表达仍显著降低,这些结果提示急性低压低氧环境抑制肝脏糖酵解。OU等<sup>[11]</sup>进一步发现在模拟5 500 m环境下,大鼠肝脏乳酸最大生成速率在第1~16天无显著变化,而在第90天后显著下降,提示急性低氧可能对肝脏糖酵解无显著影响,而慢性低氧则显著抑制该途径。

综上所述,可以推断在急性低压低氧条件下,肝脏的糖酵解作用短期内受到抑制,但随着时间的推移逐渐趋于稳定。相比之下,慢性低压低氧环境中,糖酵解能力持续降低,脂肪酸代谢可能取代其成为身体的主要能量来源。

### 1.4 高原低压低氧环境下肝糖原含量的波动性

糖原作为动物体内主要的储能物质,在肝脏中的含量尤为丰富。LIU等<sup>[6]</sup>发现在模拟海拔5 000 m环境下,小鼠在处理6、12 h后肝糖原含量显著增加,这一现象可能与高血糖水平抑制葡萄糖从肝脏释放有关,从而促使葡萄糖以糖原形式储存。与之相反的是,BLUME等<sup>[8]</sup>发现在海拔3 800 m的低压低氧环境下,小鼠肝糖原含量在第1、2天显著下降70%。随后,与海拔100 m的对照组相比,低氧组小鼠的肝糖原含量在暴露10 d后显著降低,并在第14天后持续低于对照组,这种状态维持了8个月。这表明,在急性低压低氧条件下,小鼠肝糖原含量不仅迅速下降,而且随着时间的推移,其含量持续减少并保持在较低水平。随着缺氧时间的延长,小鼠逐渐适应环境,肝脏糖原分解增强以维持血糖水平,最终导致肝糖原含量显著下降。然而,在大鼠中获得的研究结果与小鼠相关研究结果存在一定差异。CHEN等<sup>[12]</sup>发现在模拟海拔5 000 m(10.8%  $\text{O}_2$ )环境下,SD大鼠肝糖原含量在第1天下降16%,第2天骤降58%;而从第5~15天,逐渐恢复至对照组(20.9%  $\text{O}_2$ )水平,提示尽管在急性低压低氧环境下大鼠肝糖原含量初期显著降低,但随着低氧暴露时间的延长,肝糖原含量可逐步恢复至正常水平。罗晓红等<sup>[13]</sup>发现在模拟海拔6 000 m低压低氧环境下,与正常对照组(海拔1 000 m)相比,Wistar大鼠肝糖原含



量在48 h显著升高。以上证据表明,在急性低压低氧条件下,机体可能是通过抑制肝脏糖原分解来储存能量以应对应激。

### 1.5 高原低压低氧环境下肝脏糖异生能力的波动性

糖异生是将乳酸、丙酮酸、氨基酸和甘油等非糖化合物转化为葡萄糖或糖原的过程,对于维持血糖稳态至关重要。肝脏是糖异生的主要场所。LARSEN等<sup>[14]</sup>发现在海拔4 559 m的高原低压低氧环境下持续8 d,8例健康海平面居民的血浆乳酸浓度持续升高。而在高海拔地区生活的藏族入血清乳酸水平也会增加<sup>[15]</sup>。由于乳酸是糖异生的原料,且70%在肝脏代谢,因此,这些发现提示高原环境下肝脏可能会通过增强糖异生来适应环境变化。丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase, PCX)是糖异生途径中的限速酶。研究发现在8% FiO<sub>2</sub>(对应海拔>5 000 m高度)的条件下处理24 h后,小鼠肝脏PCX mRNA表达显著上调,而在慢性低氧3周无明显变化<sup>[5]</sup>。此外,葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)亦是糖异生途径中发挥关键限速作用的酶。有报道指出,与对照组相比,在模拟海拔4 300 m环境下的大鼠肝脏G6Pase mRNA和蛋白水平在第1、3、7天均显著增加,第15、30天无明显变化<sup>[16]</sup>。以上研究结果表明,在急性低压低氧环境下,肝脏糖异生能力会显著增强,而在慢性低压低氧环境下,肝脏糖异生能力则会回归至基础水平。

### 1.6 高原低压低氧环境下空腹血糖的波动性

在高原低压低氧环境下,人体的空腹血糖水平会发生一系列适应性改变。例如,LARSEN等<sup>[14]</sup>发现,8例健康海平面居民在海拔4 559 m的高原低压低氧环境下暴露8 d后,其空腹血糖水平在第2天显著升高,之后的第3~7天显著下降。SAWHNEY等<sup>[17]</sup>对15例无糖尿病史的旅居者在不同海拔(226、3 500和5 080 m)停留不同时间(第3、7、15、21、30和41天)后的空腹血糖水平进行监测。结果显示,海拔3 500 m后的第3天空腹血糖显著升高,第7天恢复至对照水平并保持稳定,到达海拔5 080 m时血糖再次升高,第41天恢复至对照水平,提示血糖变化与海拔高度密切相关。此外,刘丹等<sup>[18]</sup>研究显示,健康成人进入海拔3 000 m的中等高海拔低压低氧环境的西藏地区后,1个月和3个月时的空腹血

糖水平均低于进藏前基线,且进藏1个月时降低更为显著。综上所述,随着海拔升高,血糖水平在急性适应期显著上升,随着低氧时间延长,血糖水平逐渐回落至基线甚至低于初始的血糖水平(见图1)。

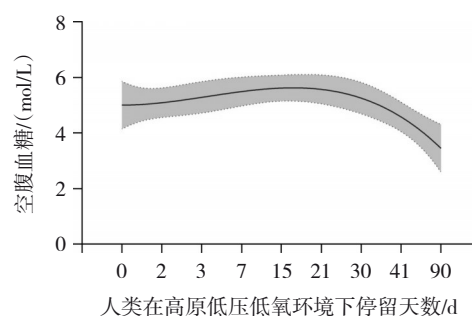


图1 高原低压低氧环境下人类空腹血糖水平变化

与人相似的是,多项动物实验也显示,急性低氧初期血糖水平不变或升高,而在急性低氧后期及慢性低氧环境下,血糖水平则会降低(见图2)。BLUME等<sup>[8]</sup>发现在海拔3 800 m高原低氧环境下,小鼠空腹血糖水平在第1、2天显著低于海拔100 m的对照组,并在随后1周内持续低于对照组。第14天后,血糖水平显著低于对照组,且这种状态至少持续8个月,提示慢性低压低氧环境下小鼠血糖水平显著降低。MIDHA等<sup>[5]</sup>研究显示,在8% FiO<sub>2</sub>(对应海拔>5 000 m高度)的模拟环境中,小鼠空腹血糖水平在急性低氧3 h显著降低、24 h无明显变化,亚急性低氧1周和慢性低氧3周进一步显著降低,且随着时间延长,降低幅度越大;这提示在高原低压低氧环境下,空腹血糖水平呈时间依赖性显著降低。此外,LIU等<sup>[6]</sup>发现在模拟海拔5 000 m环境下,小鼠空腹血糖水平在处理6 h后显著升高,12 h后逐渐恢复至初始水平。CHEN等<sup>[12]</sup>的研究也支持了这些发现,通过测量SD大鼠在模拟海拔5 000 m(15 d)的低压低氧环境下第1、2、5、10、15天的空腹血糖水平,发现SD大鼠在第1、2天无显著差异,在低压低氧第5天起空腹血糖水平显著降低。FLORES等<sup>[19]</sup>也发现,在模拟海拔4 600 m持续30 d的低压低氧环境下,大鼠血糖和血清胰岛素水平下降。综合上述证据,可以看出高原低压低氧环境对啮齿类动物空腹血糖水平的影响呈现先升高后降低的模式。

尽管如此,人类在长期低氧暴露下的血糖变化尚未完全明确。由于人和实验鼠之间存在年龄差

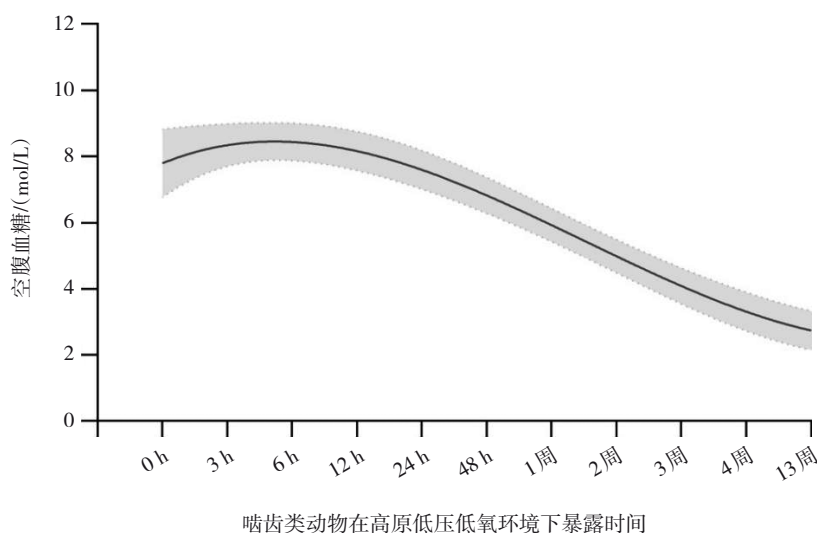


图2 高原低压低氧环境下啮齿动物空腹血糖水平变化

异<sup>[20-21]</sup>, 动物模型中观察到的血糖变化可能需要更长时间才能在人类中显现出来。现有研究表明, 在高原低压低氧环境下, 机体血糖随时间推移而维持在较低水平, 这可能部分解释了高海拔地区较低的糖尿病患病率<sup>[22]</sup>。另外, 有研究发现, 与低海拔人群相比, 高海拔居民空腹血浆胰岛素水平更高<sup>[17]</sup>。鉴于血糖受胰岛素精细调控, 研究者推测血糖降低可能与较高浓度的胰岛素相关联, 这种胰岛素变化可能是高原居民适应低氧环境、调节代谢以维持能量平衡的一种生理机制。

## 2 高原低压低氧对肝脏脂代谢的影响

### 2.1 高原低压低氧环境下肝脏脂质含量的波动性

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 或慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 均可导致组织缺氧。既往研究发现, OSA、COPD 患者肝脏脂质沉积增多, 血液中谷丙转氨酶和谷草转氨酶升高, 提示肝脏损伤加剧<sup>[23-24]</sup>。丰惠等<sup>[25]</sup>研究发现, 驻训官兵在海拔高度 4 400 m 高原环境下驻训后, 肝脏 CT 值轻度下降, 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG) 轻度上升, 提示肝脏脂肪变性及血脂升高。类似地, 动物实验也证实了低压低氧环境对肝脏脂质代谢的改变。SIQUES 等<sup>[26]</sup>发现在模拟海拔 4 600 m 的低压低氧环境下持续 30 d, Wistar 大鼠肝脏 TG、TC 均显著增加, 其中 TG 增加了 2 倍, TC 增加了 51%, 同时, 血浆中 TG 和极低密度脂蛋白胆固醇均

显著增加, 这些结果表明慢性低压低氧环境会导致肝脏脂质水平增加。OU 等<sup>[11]</sup>研究进一步支持了这一结论, 研究发现, 在模拟海拔 5 500 m 的低压低氧环境下持续 3 个月, 大鼠肝组织脂质含量储备显著增加。这些证据表明高原低压低氧环境可引发肝脏脂质异常堆积这种代谢紊乱可能源于肝脏脂肪酸合成与分解的平衡失调, 涉及脂肪酸的摄取、合成和氧化等关键环节的异常。

### 2.2 高原低压低氧环境下血脂的波动性

肝脏作为核心代谢器官, 其对脂质代谢的调节可影响全身代谢稳态。血脂异常已成为高原地区的常见疾病。多项研究表明, 人类在高原低压低氧环境下出现血脂异常, 主要表现为 TG 水平升高 (见表 1)。例如, POOJA 等<sup>[29]</sup>对 105 例在海拔 4 176 m 生活 150 d 的健康志愿者的血脂参数进行分析, 发现其血浆 TG、TC 和 LDL 水平均高于海拔 3 520 m (7 d) 和海平面 (海拔 331 m) 志愿者, 而 HDL 水平则低于高海拔第 7 天的志愿者。另有报道指出, 长时间处于低压低氧环境对军事人员和短期驻扎士兵的血液指标产生不利影响, 导致高脂血症检出率上升<sup>[38]</sup>。西藏驻军干部的高脂血症和高尿酸血症检出率显著高于普通人群<sup>[33]</sup>。与之类似, 长期高空飞行人员的消化系统疾病和脂肪肝发病率较高, 并且常伴有血脂异常现象<sup>[39]</sup>。对于高原世居人群, 流行病学研究显示, 秘鲁和中国西藏的高海拔居民普遍存在高胆固醇血症和高甘油三酯血症<sup>[34]</sup>, 特别是西藏门巴族人群中脂质代谢紊乱较为多见<sup>[40]</sup>。动物实验也证

表 1 高原低压低氧环境下人类血脂变化

作者	年份	研究对象	海拔高度	停留时间	血脂
李博等 <sup>[27]</sup>	2022	高原地区驻守青年官兵	4 000 ~ 4 800 m	4 ~ 25 个月	TG 升高, 高密度脂蛋白降低,
STRUNZ 等 <sup>[28]</sup>	2021	志愿者	4 599 m	24 h	TG 降低
POOJA 等 <sup>[29]</sup>	2021	志愿者	3 520 m, 4 176 m	150 d	TG、TC 和低密度脂蛋白水平升高, 而高密度脂蛋白水平较低
刘丹等 <sup>[18]</sup>	2019	健康成人受试者	3 000 m	3 个月	TC 水平降低
MAUGER 等 <sup>[30]</sup>	2019	健康年轻男性	FiO <sub>2</sub> =0.12 海拔 4 500 m	6 h	TG 升高 15%
MAHAT 等 <sup>[31]</sup>	2018	健康年轻男性	FiO <sub>2</sub> =0.12 海拔 4 500 m	6 h	TG 无明显差异
CHOPRA 等 <sup>[32]</sup>	2017	OSA 患者	持续气道正压通气	3 晚	TG 无明显差异
丰惠等 <sup>[25]</sup>	2016	高原驻训官兵	4 400 m	4 个月	TG 和 TC 水平升高
董磊等 <sup>[33]</sup>	2014	常驻西藏地区部分军人干部	3 500 ~ >4 000 m	常驻人群	TG 和 TC 水平升高
SHERPA 等 <sup>[34]</sup>	2011	藏族人群受试者	3 660 m	世居居民	TG、TC 和低密度脂蛋白水平增加
MOHANNA 等 <sup>[35]</sup>	2006	高海拔人群	4 100 m	世居居民	TG 和高密度脂蛋白升高, 低密度脂蛋白降低
LEAF 等 <sup>[36]</sup>	1996	老年男性	FiO <sub>2</sub> =0.12 海拔 4 500 m	2 h	TG 无明显差异
FÉREZOU 等 <sup>[37]</sup>	1993	健康年轻男性	FiO <sub>2</sub> =0.16 海拔 2 100 m	7 d	TG 无明显差异

实,随着海拔升高和低氧时间延长,血液 TG 水平会升高<sup>[26,41]</sup>,与人类研究结果一致。

综上所述,在高原环境中,低压低氧条件与血脂紊乱之间存在显著关联。高海拔的低压低氧环境促使机体启动适应性机制来维持代谢平衡。多项针对小鼠和人类的研究表明,缺氧环境显著影响肝脏脂质代谢,从而对肝脏功能产生潜在影响。长期暴露于这种环境的个体常出现肝功能指标异常,提示缺氧可能对肝脏造成损害。此外,缺氧对肝脏甘油三酯代谢及甘油三酯血症的影响尤为显著,可能导致不良健康后果。值得注意的是,缺氧还可能破坏肝脏与脂肪组织之间脂质储存与动员的动态平衡,进而促进代谢紊乱的发生、发展。

### 2.3 高原低压低氧环境下肝脏脂肪酸摄取的波动性

脂肪酸转位酶和脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)是促进脂肪酸进入细胞的关键分子,主要负责介导脂肪酸的摄取。有研究发现,在模拟海拔 5 000 m 环境下,小鼠肝脏 FABP mRNA 表达在低压低氧 6 h 后显著增加,这表明急性低压低氧环境下肝脏对脂肪酸的摄取增强,从而促进脂质的储存和利用<sup>[6]</sup>。REY 等<sup>[42]</sup>进一步研究发现,在 1% O<sub>2</sub> 低氧环境下培养 36 h 后,人肝癌 Huh7

细胞和小鼠 AML12 肝细胞细胞系中的 CD36 表达和细胞内脂质含量显著增加;同时,还观察到肝脏中 HIF2 $\alpha$  表达上调,提示 HIF2 $\alpha$  可能通过调控 CD36 表达进而诱导肝脏脂肪变性。MIDHA 等<sup>[5]</sup>发现,与对照组相比,在 8% FiO<sub>2</sub>(对应海拔>5 000 m 高度)的模拟环境下的小鼠肝脏脂肪酸摄取在急性低氧 3 h、24 h、亚急性低氧 1 周、慢性低氧 3 周均显著增加。有意思的是,低氧 1 周增加的幅值最高,与低氧 1 周相比,慢性低氧 3 周时肝脏脂肪酸摄取相对降低,但仍维持在较高水平,表明肝脏脂肪酸摄取持续增强。

### 2.4 高原低压低氧环境下肝脏脂肪酸合成的波动性

肝脏是脂肪酸合成的关键器官。乙酰 CoA 羧化酶(acetyl-CoA-carboxylase 1, ACC1)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)和硬脂酰-CoA 去饱和酶 1(stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1)是调控脂质合成的重要分子,其中 ACC1 作为脂肪酸合成的限速酶尤为重要。LIU 等<sup>[6]</sup>发现在模拟海拔 5 000 m 的环境下,小鼠肝脏 ACC、FAS、SCD1 mRNA 表达在处理 6、12 h 后均显著下调,提示急性低压低氧环境下机体肝脏脂肪酸合成减弱。相反,有研究显示,在模拟海拔 4 300 m 的环境下,大鼠肝脏 ACC1 mRNA 水平



和蛋白表达在第 1、3 天显著增加, 这表明急性低压低氧环境下大鼠会增加肝脏脂肪酸合成<sup>[11]</sup>。此外, SIQUES 等<sup>[26]</sup>发现, 在模拟海拔 4 600 m 的环境下持续 30 d 后, Wistar 大鼠肝脏组织中 SCD1 mRNA 和蛋白水平均显著增加, 这反映出慢性低压低氧环境下大鼠肝脏脂肪酸合成增加。

综上所述, 在急性低压低氧初期, 肝脏脂肪酸合成减弱, 但随着低氧时间的延长, 肝脏脂肪酸合成逐渐增强。

### 2.5 高原低压低氧环境下肝脏脂肪酸氧化的波动性

脂肪酸氧化是脂肪水解产物(如甘油和脂肪酸)在充足氧气条件下分解为二氧化碳和水的过程。这一过程不仅为机体提供了腺苷三磷酸等能量物质, 还参与了多种生理功能的调节。在这一过程中, 肉毒碱棕榈酰基转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 作为关键限速酶, 其活性的变化直接影响脂肪酸氧化的速率。过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 可通过调控 CPT1 的表达和活性控制脂肪酸氧化过程。NI 等<sup>[43]</sup>发现, 在模拟海拔 4 300 m 环境下 30 d, 大鼠肝脏组织 CPT1 mRNA 和蛋白表达在第 3 天显著增加, 第 7 天开始下降, 第 15 天显著降低, 待到第 30 天时逐渐恢复且高于第 15 天时的表达水平。PPAR $\alpha$  变化趋势与 CPT1 相似, 表明两者可能通过某种机制协同作用。此外, 该研究还发现大鼠肝脏总酮体浓度在第 3 天显著增加, 这进一步证实了肝脏脂肪酸氧化增强的现象。LIU 等<sup>[6]</sup>的另一项聚焦于更高海拔(模拟海拔 5 000 m 环境)的研究发现, 小鼠肝脏中 CPT1 mRNA 水平在处理仅 6 h 后即显著上调, 这提示急性低压低氧环境可能导致小鼠肝脏脂肪酸氧化增强。MIDHA 等<sup>[5]</sup>研究也支持了这一观点, 其采用 U-<sup>13</sup>C-棕榈酸示踪剂, 追踪碳元素从棕榈酸转化为 TCA 中间代谢物(如琥珀酸、延胡索酸和苹果酸)的过程。结果显示, 无论是在急性低氧 24 h 还是慢性低氧 3 周, 小鼠肝脏中苹果酸的丰度均显著上调, 这表明在慢性低压低氧环境下肝脏脂肪酸氧化持续增强。以上研究结果表明, 在高原低压低氧环境下肝脏脂肪酸氧化持续增强; 除 CPT1 外, 可能还有其他途径参与慢性低压低氧下肝脏脂肪酸氧化的调控。

## 3 总结与展望

高原地区特有的低气压和低氧环境对肝脏糖脂代谢具有显著影响。在缺氧环境下, 肝脏通过一系列代谢调整来适应氧气不足的状态, 其适应能力受到海拔高度和停留时间的综合影响。低氧和低压是引发血糖变化的关键因素。在急性高原低氧环境下, 血糖水平先升高后下降。其原因可能包括: ①急性低压低氧抑制肝脏葡萄糖的有氧氧化和糖酵解, 导致分解代谢受阻, 进而使葡萄糖在体内积聚; ②低氧条件下乳酸积累激活了糖异生途径, 将乳酸转化为葡萄糖并释放到血液中, 以应对额外的能量需求; ③急性低压低氧促进肝脏对葡萄糖的摄取, 同时抑制了其有氧氧化和流出, 使得葡萄糖以糖原形式储存。随着低氧时间延长和海拔升高, 血糖在初期下降后逐渐恢复至基线水平。这可能是由于在慢性低压低氧环境下, 肝脏葡萄糖摄取增强, 同时肝糖原含量持续降低, 糖异生能力也逐渐降低并达到新的平衡, 从而维持较低的血糖水平。这种代谢适应可能是高海拔地区糖尿病和高血糖发病率较低的原因之一<sup>[22]</sup>。

在急性低压低氧条件下, 血脂水平虽有波动, 但无显著差异。然而, 随着暴露时间延长, 血液 TG 水平显著上升, 这可能与脂肪组织的减少有关, 具体表现为总脂肪量和白色脂肪组织重量的下降。在慢性低压低氧环境下, 脂肪分解作用增强, 促使储存的 TG 分解为脂肪酸以满足能量需求, 进而使血液 TG 水平升高。人类和动物在慢性低压低氧环境下普遍存在体重减轻的现象, 这可能是由于脂肪组织减少及脂肪分解增强<sup>[5]</sup>, 导致 TG 分解为脂肪酸, 从而使血脂升高, 这是慢性低压低氧环境下血脂升高的一个重要原因。

在高原环境中, 肝脏脂质代谢通过适应性调整, 有效应对低氧挑战。在急性低压低氧条件下, 肝脏脂肪酸摄取增多, 脂肪酸合成受到抑制, 氧化能力提升。随着时间推移, 肝脏脂质含量逐渐增加, 伴随着脂肪酸合成的增加, 以储存能量。这些变化反映了机体在低氧环境下对能量代谢的调整策略, 有助于维持能量平衡和生命活动的正常进行。此外, 肝脏对脂肪酸摄取、合成及氧化能力的增强, 可能是机体应对低氧诱导反应的重要机制之一。这种代谢调整实现了脂肪酸与葡萄糖氧化之

间的新平衡,成为肝脏适应慢性高原缺氧环境的关键方式,从而维持了机体的能量供应和代谢稳态。

尽管已有研究探讨了高原低压低氧环境对肝脏糖脂代谢的影响,但研究相对浅显,对调控机制的探讨不够深入。未来仍需深入探讨高原环境对肝脏糖脂代谢的具体影响,以及慢性低压低氧条件下血脂升高和肝脏脂质含量增加的潜在后果。本文对于阐明高海拔暴露引发的糖脂代谢疾病的机制起重要作用,能够为预防和治疗相关疾病提供理论依据,同时有助于理解高原环境下糖脂代谢的适应性变化及其对健康的影响,对于制订健康干预措施和改善高原居住工作条件具有重要意义。

#### 参 考 文 献 :

- [1] TREMBLAY J C, AINSLIE P N. Global and country-level estimates of human population at high altitude[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(18): e2102463118.
- [2] 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.
- [3] HORSCHROFT J A, KOTWICA A O, LANER V, et al. Metabolic basis to Sherpa altitude adaptation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(24): 6382-6387.
- [4] CHICCO A J, LE C H, GNAIGER E, et al. Adaptive remodeling of skeletal muscle energy metabolism in high-altitude hypoxia: lessons from AltitudeOmics[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(18): 6659-6671.
- [5] MIDHA A D, ZHOU Y Y, QUELICONI B B, et al. Organ-specific fuel rewiring in acute and chronic hypoxia redistributes glucose and fatty acid metabolism[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 504-516.e5.
- [6] LIU G W, LI Y H, LIAO N, et al. Energy metabolic mechanisms for high altitude sickness: downregulation of glycolysis and upregulation of the lactic acid/amino acid-pyruvate-TCA pathways and fatty acid oxidation[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 894: 164998.
- [7] 赵成玉,圈启芳,何熠伟,等.慢性持续性低氧对大鼠肝脏和胰腺 GLUT2 mRNA 表达的影响[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(22): 4148-4152.
- [8] BLUME F D, PACE N. Effect of translocation to 3,800 m altitude on glycolysis in mice[J]. *J Appl Physiol*, 1967, 23(1): 75-79.
- [9] 袁芳,美丽姑·买买提,徐丽,等.间歇性低压低氧预处理对 SD 大鼠肝脏照射后缺氧诱导因子-1 $\alpha$  表达的影响[J]. *医学综述*, 2020, 26(8): 1614-1618.
- [10] PAPANDREOU I, CAIRNS R A, FONTANA L, et al. HIF-1 mediates adaptation to hypoxia by actively downregulating mitochondrial oxygen consumption[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 187-197.
- [11] OU L C, LEITER J C. Effects of exposure to a simulated altitude of 5500 m on energy metabolic pathways in rats[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2004, 141(1): 59-71.
- [12] CHEN X Q, DONG J, NIU C Y, et al. Effects of hypoxia on glucose, insulin, glucagon, and modulation by corticotropin-releasing factor receptor type 1 in the rat[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(7): 3271-3278.
- [13] 罗晓红,周珺,贾正平,等.模拟高原低氧应激环境下大鼠内分泌代谢的变化研究[J]. *西北国防医学杂志*, 2014, 35(4): 304-308.
- [14] LARSEN J J, HANSEN J M, OLSEN N V, et al. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men[J]. *J Physiol*, 1997, 504(Pt 1): 241-249.
- [15] GE R L, SIMONSON T S, GORDEUK V, et al. Metabolic aspects of high-altitude adaptation in Tibetans[J]. *Exp Physiol*, 2015, 100(11): 1247-1255.
- [16] 倪倩,万凤奇,董湘玉,等.高原环境对大鼠肝脏糖异生的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(9): 1477-1480.
- [17] SAWHNEY R C, MALHOTRA A S, SINGH T. Glucoregulatory hormones in man at high altitude[J]. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 1991, 62(4): 286-291.
- [18] 刘丹,李梅,王玉娥,等.中等度高海拔低氧环境对健康成人血糖、血脂谱及甲状腺激素水平的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(9): 1683-1688.
- [19] FLORES K, SIQUES P, BRITO J, et al. Lower body weight in rats under hypobaric hypoxia exposure would lead to reduced right ventricular hypertrophy and increased AMPK activation[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 342.
- [20] DUTTA S, SENGUPTA P. Men and mice: relating their ages[J]. *Life Sci*, 2016, 152: 244-248.
- [21] SENGUPTA P. The laboratory rat: relating its age with human's[J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(6): 624-630.
- [22] WOOLCOTT O O, CASTILLO O A, GUTIERREZ C, et al. Inverse association between diabetes and altitude: a cross-sectional study in the adult population of the United States[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(9): 2080-2090.
- [23] MESARWI O A, LOOMBA R, MALHOTRA A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(7): 830-841.
- [24] JIN S S, JIANG S W, HU A R. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2018, 22(3): 841-851.
- [25] 丰惠,贾宁阳,刘燕,等.高原驻训官兵肝脏脂肪变性或缺氧等关系探讨[J]. *东南国防医药*, 2016, 18(3): 259-261.
- [26] SIQUES P, BRITO J, NAVEAS N, et al. Plasma and liver lipid profiles in rats exposed to chronic hypobaric hypoxia: changes in metabolic pathways[J]. *High Alt Med Biol*, 2014, 15(3): 388-395.
- [27] 李博,聂欣,杨叶菲,等.高原地区驻守官兵的血脂、血糖、血尿酸水平变化情况[J]. *华南国防医学杂志*, 2022, 36(6): 464-466.
- [28] STRUNZ P P, VUILLE-DIT-BILLE R N, R FOX M, et al. Effect of high altitude on human postprandial 13 C-octanoate metabolism, intermediary metabolites, gastrointestinal peptides,



- and visceral perception[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, 34(3): e14225.
- [29] POOJA, SHARMA V, MEENA R N, et al. TMT-based plasma proteomics reveals dyslipidemia among lowlanders during prolonged stay at high altitudes[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 730601.
- [30] MAUGER J F, CHASSÉ É, MAHAT B, et al. The effect of acute continuous hypoxia on triglyceride levels in constantly fed healthy men[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 752.
- [31] MAHAT B, CHASSÉ É, LINDON C, et al. No effect of acute normobaric hypoxia on plasma triglyceride levels in fasting healthy men[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2018, 43(7): 727-732.
- [32] CHOPRA S, RATHORE A, YOUNAS H, et al. Obstructive sleep apnea dynamically increases nocturnal plasma free fatty acids, glucose, and cortisol during sleep[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9): 3172-3181.
- [33] 董磊, 刘娟, 央娜, 等. 西藏驻军干部血脂及血尿酸分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2014, 32(1): 18-20.
- [34] SHERPA L Y, Deji, STIGUM H, et al. Lipid profile and its association with risk factors for coronary heart disease in the highlanders of Lhasa, Xizang[J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(1): 57-63.
- [35] MOHANNA S, BARACCO R, SECLÉN S. Lipid profile, waist circumference, and body mass index in a high altitude population[J]. *High Alt Med Biol*, 2006, 7(3): 245-255.
- [36] LEAF D A, KLEINMAN M T. Acute exposure to carbon monoxide does not affect plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins[J]. *Angiology*, 1996, 47(4): 337-341.
- [37] FÉRÉZOU J, RICHALET J P, SÉROUGNE C, et al. Reduction of postprandial lipemia after acute exposure to high altitude hypoxia[J]. *Int J Sports Med*, 1993, 14(2): 78-85.
- [38] 万顺梅, 万芙蓉, 葛勤利, 等. 高原地区基层官兵脂肪肝、高脂血症高血压相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(29): 3662-3664.
- [39] XIAO D, LI H T, WANG X, et al. Prevalence of disease spectrum and sick leave time associated with illness in helicopter pilots[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2013, 84(3): 234-236.
- [40] 劳美铃, 魏爱生, 何芬, 等. 西藏门巴族人群胰岛细胞功能、脂代谢、炎症反应与中医体质的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(13): 91-96.
- [41] XIONG Y L, QU Z, CHEN N, et al. The local corticotropin-releasing hormone receptor 2 signalling pathway partly mediates hypoxia-induced increases in lipolysis via the cAMP-protein kinase A signalling pathway in white adipose tissue[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 392(1/2): 106-114.
- [42] REY E, MELÉNDEZ-RODRÍGUEZ F, MARAÑÓN P, et al. Hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  drives hepatosteatosis through the fatty acid translocase CD36[J]. *Liver Int*, 2020, 40(10): 2553-2567.
- [43] NI Q, SHAO Y, WANG Y Z, et al. Impact of high altitude on the hepatic fatty acid oxidation and synthesis in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(2): 574-579.
- (李科 编辑)
- 本文引用格式:** 折小娟, 和林洁, 邢金良, 等. 高原低压低氧环境下肝脏糖代谢和脂代谢改变的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(12): 37-45.
- Cite this article as:** SHE X J, HE L J, XING J L, et al. Research advances on alterations of hepatic glucose and lipid metabolism under hypobaric hypoxia at high altitudes[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(12): 37-45.