

综述

高原低氧致肠黏膜屏障应激损伤机制的研究进展

刘文青¹, 牛江涛^{1,2*}, 付占磊¹¹青海大学医学院中医系, 青海西宁 810000; ²青海省糖脂代谢疾病防控中医药重点实验室, 青海西宁 810000

[中图分类号] R574 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0605.2025.1205

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘文青,牛江涛,付占磊.高原低氧致肠黏膜屏障应激损伤机制的研究进展[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.0605.2025.1205.

[收稿日期] 2025-03-31

[录用日期] 2025-06-20

[上线日期] 2025-12-05

[摘要] 肠道屏障功能障碍与急性高原病、高原脑水肿及高原肺水肿等常见高原病的发生发展关系密切。肠道黏膜屏障是人体抵御外界病原体的重要防御屏障,但在高原低氧环境下易受到应激损伤,发生肠道通透性增加、细菌易位,继而激活炎症反应,影响健康。目前,高原低氧致肠道黏膜屏障损伤的具体机制广受关注但尚待完善。本文系统综述了高原低氧条件下肠道黏膜屏障应激损伤的机制,包括黏膜屏障结构破坏、紧密连接蛋白表达异常、氧化应激、肠道菌群失调等多方面因素,以期高原低氧肠黏膜屏障应激损伤的防治提供理论依据和参考。

[关键词] 高原低氧环境; 肠道黏膜屏障; 应激损伤; 机制

Research progress on the mechanism of stress-induced damage to the intestinal mucosal barrier caused by high-altitude hypoxia

Liu Wen-Qing¹, Niu Jiang-Tao^{1,2*}, Fu Zhan-Lei¹¹Department of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine, Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China²Key Laboratory of Prevention and Control of Glycolipid Metabolic Diseases with Traditional Chinese Medicine in Qinghai, Xining, Qinghai 810000, China

*Corresponding author, E-mail: 2021990029@qhu.edu.cn

This work was supported by the Youth Fund Project of Qinghai Provincial Science and Technology Plan (2024-ZJ-947)

[Abstract] Recent studies have increasingly indicated a close relationship between intestinal barrier dysfunction and the pathogenesis of various high-altitude illnesses, including acute mountain sickness, high-altitude cerebral edema, and high-altitude pulmonary edema. As a crucial defensive line against pathogens, the intestinal mucosal barrier is vulnerable to stress injury under high-altitude hypoxic conditions. This damage leads to increased intestinal permeability, bacterial translocation, and the activation of inflammatory responses, thereby affecting systemic health. Currently, the specific mechanisms by which high-altitude hypoxia induces intestinal mucosal barrier injury have garnered significant attention yet require further elucidation. This article systematically reviews the mechanisms of stress injury to the intestinal mucosal barrier under high-altitude hypoxia, encompassing aspects such as the disruption of the mucosal barrier structure, aberrant expression of tight junction proteins, oxidative stress, and gut microbiota dysbiosis. It aims to provide a theoretical basis and reference for the prevention and treatment of intestinal mucosal barrier stress injury in high-altitude hypoxic environments.

[Key words] high-altitude hypoxic environment; intestinal mucosal barrier; stress injury; mechanisms

我国海拔2500 m以上地区占陆地面积的1/4^[1],高海拔地区低氧低压、紫外线强、干燥寒冷。未经高原习服训练,急进高原极易引发急性高原病(acute

mountain sickness, AMS)^[2-3],其消化道症状尤为突出。在4000 m以上海拔时,50%~80%的人因受低氧刺激而发生病理生理学改变^[4],包括血液动力学、

[基金项目] 青海省科技计划青年基金项目(2024-ZJ-947)

[作者简介] 刘文青,硕士研究生,主要从事中药“四君子汤”对高原低氧胃肠应激损伤大鼠黏膜屏障保护作用方面的研究

[通信作者] 牛江涛, E-mail: 2021990029@qhu.edu.cn

心血管、肺通气、神经和体液代谢平衡的改变^[5-6], 80%的人经历消化道不适症状, 如登山者的腹泻率高达30%~36%^[7]。肠道黏膜屏障是保护宿主的关键, 而低氧可损害肠道黏膜屏障细胞, 破坏紧密连接蛋白, 增加肠黏膜通透性, 导致细菌和内毒素移位, 引发胃肠道症状和全身性炎症^[8-9]; 高海拔环境致使肠道微生物群的多样性下降, 特定菌群丰度升高, 虽有利于宿主适应缺氧环境^[10], 但会影响能量平衡和核心体温, 导致营养不良或肌肉萎缩, 并可能加重消化道炎症性疾病^[11]。目前相关研究多依赖于动物模型和小规模人类样本^[12-13], 缺乏大规模、多中心临床验证^[14], 且多集中于低氧对呼吸和心血管系统的影响, 对肠道黏膜屏障应激损伤的研究较少。为此, 本文综述了低氧致肠道黏膜屏障应激损伤的机制, 以为制定防治策略提供借鉴。

1 肠道黏膜屏障

在人体消化系统中, 肠道黏膜屏障附着于黏膜表面, 是一种复杂而重要的防御机制, 包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障(图1); 其主要功能为防止有害物质(细菌、毒素)透过肠黏膜进入体内, 同时维持肠道内环境的稳定和机体健康。

1.1 机械屏障 机械屏障由肠黏膜上皮细胞及其间的紧密连接构成, 其中紧密连接为核心, 包含奥克隆蛋白(Occludin)、克劳登蛋白(Claudins)、三细胞蛋白(Tricellulin)、细胞质支架蛋白(如ZO-1、ZO-2、ZO-3)和黏附分子(junctional adhesion molecules, JAMs)等, 借助肌动蛋白及细胞骨架在肠上皮细胞顶端形成带状结构, 构成紧密连接结构的基础, 通过封闭细胞间隙, 阻止细菌、毒素入血, 同时参与肠道信息传递^[15]。另外, 杯状细胞分泌黏液层覆盖肠上皮, 形成保护性屏障, 进一步阻隔细菌与上皮直接接触^[16]。若机械屏障受损, 可导致紧密连接异常, 引起细胞连接松弛、黏膜通透性增加, 激活免疫和内脏超敏反应^[17], 最终引发腹痛、腹泻症状。

1.2 化学屏障 化学屏障由肠上皮细胞分泌的胃酸、胆汁、消化酶、黏多糖、溶菌酶、分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)等物质构成, 可杀灭或抑制细菌, 防止其黏附和定植^[16]。作为肠上皮的特化分泌细胞, 杯状细胞分泌的黏液层以黏蛋白为主, 黏蛋白的寡糖侧链可形成凝胶状保护层, 阻隔病原体; 黏蛋白还可直接阻断病原体与上皮细胞的结合, 实现分子层面的防御。同时, 防御素、溶菌酶等抗菌物质可破坏病原体细胞膜并干扰其结构或代谢, 增强抗菌力^[18-19]; 胃酸可抑制病原微生物的生长并激活胃蛋白酶以辅助消化; 肝细胞和胰液可助力脂肪消化, 调节酸碱平衡。此外,

化学屏障可为有益菌提供适宜环境, 维持肠道生态稳定, 同时肠道抗菌肽(AMPs)也发挥着重要的防御作用^[20]。

1.3 免疫屏障 免疫屏障由肠黏膜淋巴组织、抗菌肽、免疫细胞(如T细胞、B细胞、巨噬细胞等)及sIgA组成^[21], 可通过先天和特异性免疫, 选择性与革兰阴性菌凝结形成抗原-抗体复合物, 清除病原体以维持肠道内环境稳定。潘氏细胞产生的抗菌肽(如LL-37)可调节紧密连接蛋白的表达、抑制炎症因子释放, 还可通过受体介导参与细胞增殖迁移、免疫调节等过程, 维持屏障完整性与免疫平衡^[22], 从而缓解肠道屏障损伤^[23]。免疫细胞在维持肠道免疫稳态中发挥关键作用, 如T细胞(CD4⁺和CD8⁺)的协同作用可维持免疫平衡, 抵御病原微生物^[24]; B细胞分泌的IgA等细胞因子可调节免疫应答, 维持肠道免疫稳态^[25]。此外, 免疫细胞产生的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)等细胞因子, 可通过调节肠道通透性在肠道炎症性疾病中发挥重要作用^[26]。

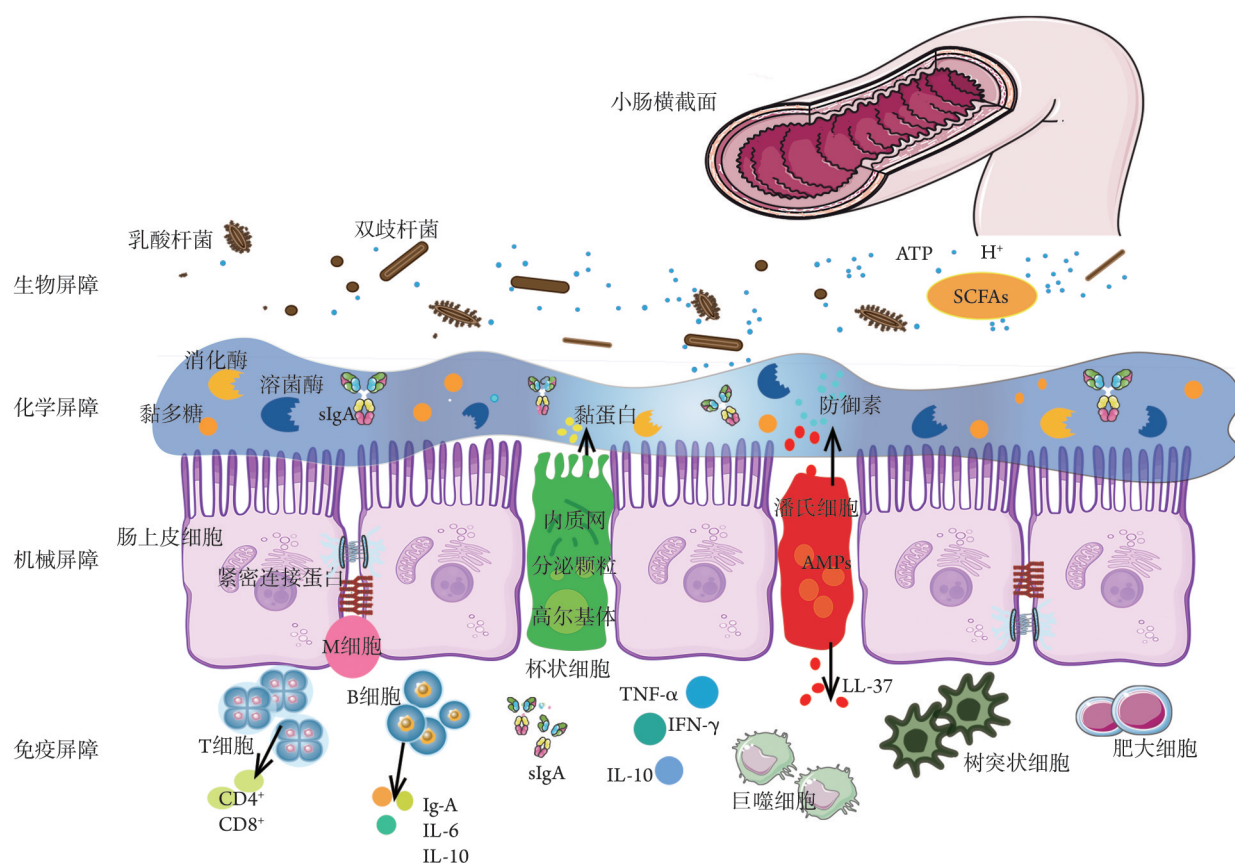
1.4 生物屏障 生物屏障由肠道乳酸杆菌、双歧杆菌等构成, 可通过竞争营养物质、分泌抗菌物质及免疫调节维持肠道健康^[27], 抑制病原微生物定植, 既可抵御有害物质入侵, 还可调节免疫和营养吸收^[28]。肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs), 其包含乙酸、丁酸和丙酸等成分, 可为肠道菌群和肠上皮细胞供能, 解离产生氢离子(H⁺)^[28], 维持pH平衡^[29], 从而抑制有害微生物定植。其中乙酸含量最高^[30], 而丁酸在免疫调节、肠道发育等方面作用显著^[31], 可为肠道细胞供能, 调节代谢与免疫, 增强肠道黏膜屏障的功能。此外, SCFAs还可保持有益菌的丰度, 维持肠道微生态^[32], 修复上皮细胞, 加固紧密链接。而应激时肠道黏膜生物屏障失衡, 易引发胃肠道疾病。

总之, 肠道黏膜屏障作为机体重要防御系统, 对抵御外界侵害、维持健康与免疫平衡至关重要。

2 高原低氧致肠道黏膜屏障应激损伤

高原地区由于大气压降低, 氧气分压随之显著下降, 形成低压低氧的独特环境。国际高山协会将海拔超过1500 m的区域划分为高原^[33]。根据海拔高度不同可分为4个层级: 中等海拔(1500~3000 m)、高海拔(3500~5500 m)、极高海拔(5500~8000 m)以及被称为“死亡区域”的8000 m以上地带^[34-35]。中国是全球生活在海拔3500 m及以上地区人口数量最多的国家^[33]。

肠道为血容量最大的器官, 在低氧状态下, 消



ATP. 三磷酸腺苷; H^+ . 氢离子; SCFAs. 短链脂肪酸; sIgA. 分泌型免疫球蛋白A; AMPs. 抗菌肽; LL-37. 抗菌肽; $CD4^+CD8^+$. $CD4$ 阳性 T 细胞/ $CD8$ 阳性 T 细胞; IgA. 免疫球蛋白 A; IL-6. 白细胞介素-6; IL-10. 白细胞介素-10; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; TNF- γ . 肿瘤坏死因子- γ 。该图采用 Adobe Illustrator 2024 绘制

图 1 肠道黏膜屏障的基本组成

Fig.1 The basic composition of the intestinal mucosal barrier

化系统最早出现应激症状,导致细胞代谢发生紊乱,出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等症状^[36]。研究发现,即使进行了高原习服训练,缺氧导致的消化系统应激反应相较其他系统恢复较慢,导致肠道屏障受损^[37]。

2.1 低氧诱导的氧化应激与肠道损伤 氧化应激指自由基增加和(或)清除能力降低引起的氧化系统与抗氧化系统紊乱,自由基在体内积累,从而引起氧化损伤^[38]。缺氧环境引发的氧化应激是一个涉及多维度生化指标改变与多器官功能紊乱的复杂病理过程,当机体暴露于缺氧环境时,血浆、血清、红细胞及肌肉组织均发生显著的生化改变^[39]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)在细胞呼吸链中由线粒体中的细胞呼吸链通过电子传递偶联三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成,还可由分布于细胞膜等部位的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶产生,低水平的 ROS 对细胞生长、发育和分化具有不良影响,而高水平的 ROS 则可导致细胞中大部分大分子不可逆的氧化修饰^[40]。

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)为

维持肠道氧化还原稳态的核心酶,其功能与肠道黏膜屏障完整性及免疫调控密切相关^[41]。在低氧应激条件下,肠道组织通过 NADPH 氧化酶等途径产生大量超氧阴离子(O_2^-),这些自由基进一步生成具有强氧化性的羟自由基,诱导脂质过氧化、蛋白质羰基化及脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)链断裂等氧化损伤^[42]。SOD 活性与肠道屏障功能及免疫稳态密切相关,氧化损伤可降低 SOD 活性,导致 ZO-1、Occludin 等紧密连接蛋白磷酸化水平异常,破坏细胞间屏障功能^[41]。SOD 激活 Nrf2/Keap1 通路可增强抗氧化能力,抑制 NF- κ B 核转位,减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子释放,促进 IL-10 分泌,调节 Th1/Th2 免疫应答^[43]。

丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化的终产物,也是评估肠道氧化损伤的关键生物学指标。在正常生理条件下,肠道内氧化与抗氧化系统维持动态平衡,使得 MDA 保持在较低水平;而在应激状态下,氧化与抗氧化平衡被打破,氧化应激水平急剧上升,促使 MDA 生成明显增加,并在血液、组织中累积,因此,MDA 常被作为反映肠道氧化应激

程度的重要标志物^[44]。高水平的MDA对肠道黏膜屏障具有显著的破坏作用,可直接损伤肠黏膜细胞的细胞膜,下调构成紧密连接结构的膜蛋白和胞质蛋白基因的表达,导致肠道紧密连接结构受损、黏膜完整性被破坏,进而显著增加肠道通透性^[45]。有研究以草鱼为模型,发现饲料中添加氧化鱼油或MDA后,草鱼肠道黏膜紧密连接蛋白基因表达明显下调,肠道黏膜结构完整性被破坏,最终引发全身炎症反应和氧化损伤,甚至累及远端器官组织^[46]。肠道自身具备复杂的抗氧化防御系统,包括SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等关键抗氧化物质。研究表明,MDA可激活草鱼肠道和肝脏中的GSH/谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferases, GSTs)通路,引发抗氧化应激反应^[47]。因此,在一定范围内,机体可通过上调抗氧化酶基因的表达、增加抗氧化物质合成,抵御MDA诱导的氧化损伤。但当MDA含量过高或持续处于高水平时,肠道抗氧化系统不堪重负,导致氧化损伤进一步加剧。

在高原环境中,红细胞增多症的藏族患者常表现为胃黏膜弥漫性充血水肿、十二指肠绒毛肥大等病理特征,其上皮细胞存在内质网扩张及不同程度的线粒体肿胀现象^[48]。线粒体功能失调是引发肠道免疫功能障碍的关键因素,可导致严重的氧化应激与肠道炎症^[49]。在肠道中线粒体是ROS的主要来源之一,外源性刺激使线粒体自噬失调,加速ROS的生成,引发氧化应激反应^[50](图2)。当细胞内氧浓度下降时,ROS水平升高协同激活缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)信号通路,加剧组织损伤^[49]。同时,累积的ROS直接氧化细胞成分,如脂质、蛋白质和DNA,进一步损害肠上皮细胞的结构和功能^[41]。过量ROS可加剧氧化应激反应,进一步导致肠道黏膜酸中毒和ATP过度消耗,加剧肠道菌群失衡,损伤肠黏膜屏障的完整性;ROS可诱导HIF-1 α 产生,激活的HIF-1 α 进入细胞核后,结合防御素与抗菌肽的基因启动子区域,调控其转录与表达水平,引发肠道菌群紊乱,致使益生菌丰度下降、致病性菌丰度升高,从而影响胃肠激素的分泌,促进病原菌增殖^[51]。在缺氧环境中,肠道免疫系统被激活,HIF-1 α 通过调控树突状细胞(dendritic cells, DCs)的功能,促进DCs合成IFN- γ ,诱导IL-22和IL-10的产生^[52]。

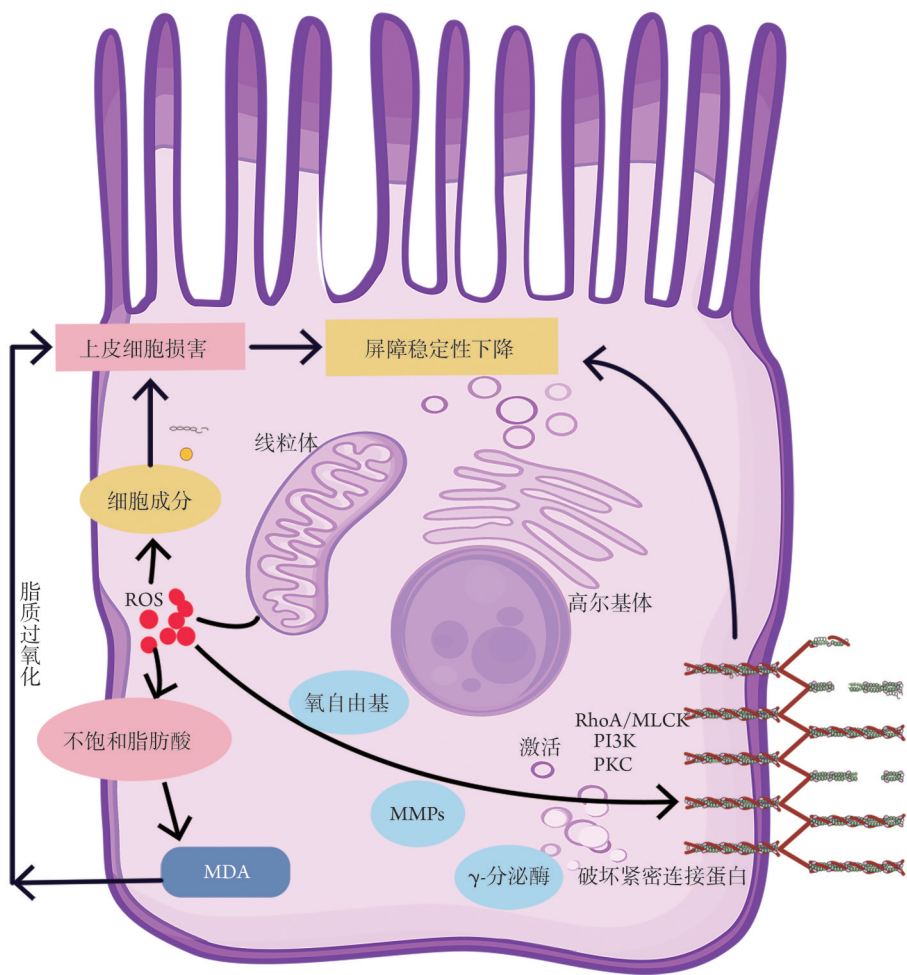
在高原缺氧环境下,肠道作为对缺氧敏感的器官,线粒体功能失调引发的氧化应激反应促使炎症、氧化应激、肠道菌群、免疫紊乱协同发生,加剧肠道黏膜屏障损伤,使肠道内有害代谢产物定植与穿透风险显著提升,对黏膜造成进一步损伤,严重威

胁短期进驻高原地区人群的身体健康^[36]。

在人视网膜色素上皮细胞(human retinal pigment epithelial cells, RPE)经过氧化氢处理后,跨上皮细胞电阻下降,荧光素钠渗透率升高,以及紧密连接蛋白表达水平降低,表明RPE细胞体外细胞旁通透性增加程度可能与紧密连接相关跨膜蛋白表达变化有关,致使细胞间屏障功能受损^[53]。与之类似,在氧化应激下肠道上皮细胞中Occludin、ZO-1表达降低,从而破坏肠道屏障功能^[54],且高浓度的氧自由基和ROS激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),加速紧密连接蛋白的降解^[55]。研究表明,氧化应激通过MMPs和 γ -分泌酶介导的内源性蛋白酶水解过程,影响血管内皮细胞中的血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin),导致细胞连接发生重塑和肌动蛋白细胞骨架降解^[56]。因此,MMPs在紧密连接蛋白的结构和功能损伤过程中起重要作用,同时,氧化应激可激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和Ras同源基因家族成员A(Ras homolog gene family member A, RhoA)/肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)等多条信号通路,导致肌动蛋白骨架重组,影响紧密连接蛋白的排布和功能^[56],最终导致肠道屏障功能受损,肠道通透性增加,引发炎症性疾病。由此可见,氧化应激不仅直接损伤肠上皮细胞,还影响紧密连接蛋白的表达和功能,进一步破坏肠道屏障的稳定性。

2.2 高原低氧对肠道黏膜机械屏障的影响 肠道黏膜机械屏障是实现肠腔空间与肠黏膜屏障之间机械分割的核心结构,在高原应激下其损伤涉及多个环节和信号通路,包括肠上皮细胞紧密连接、肠道蠕动等。肠上皮细胞间的紧密连接蛋白是细胞间紧密连接的关键结构,在稳态情况下紧密连接蛋白选择性的决定物质通过,但在应激情况下细胞通透性增加,ZO-1、Claudin-3、Occludin mRNA和蛋白表达降低,E-cadherin mRNA和蛋白表达异常,首先E-cadherin表达下调可干扰紧密连接蛋白的分布,导致肠上皮紧密连接松弛,直接损伤肠道黏膜机械屏障,增加肠道通透性^[48];其次,可导致肠道上皮组织的血液灌注显著减少,致使其对神经-体液刺激的应答敏感性下降^[57];上述病理改变进一步引发胃肠动力功能紊乱,具体表现为胃肠蠕动频率与强度双重减退,致使肠道内容物通过速率显著减缓,最终形成恶性循环,加重胃肠道功能障碍^[58]。

HIF-1 α 对氧浓度变化极为敏感,在高原环境中,HIF-1 α 降解受阻,自噬相关蛋白水平迅速升高并进入细胞核,与HIF-1 β 形成异二聚体,调控下游基因



ROS. 活性氧；MDA. 丙二醛；MMPs. 金属蛋白酶；PKC. 蛋白激酶C；PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶；RhoA. RhoA蛋白；MLCK. 肌球蛋白轻链激酶。该图采用 Adobe Illustrator 2024 绘制

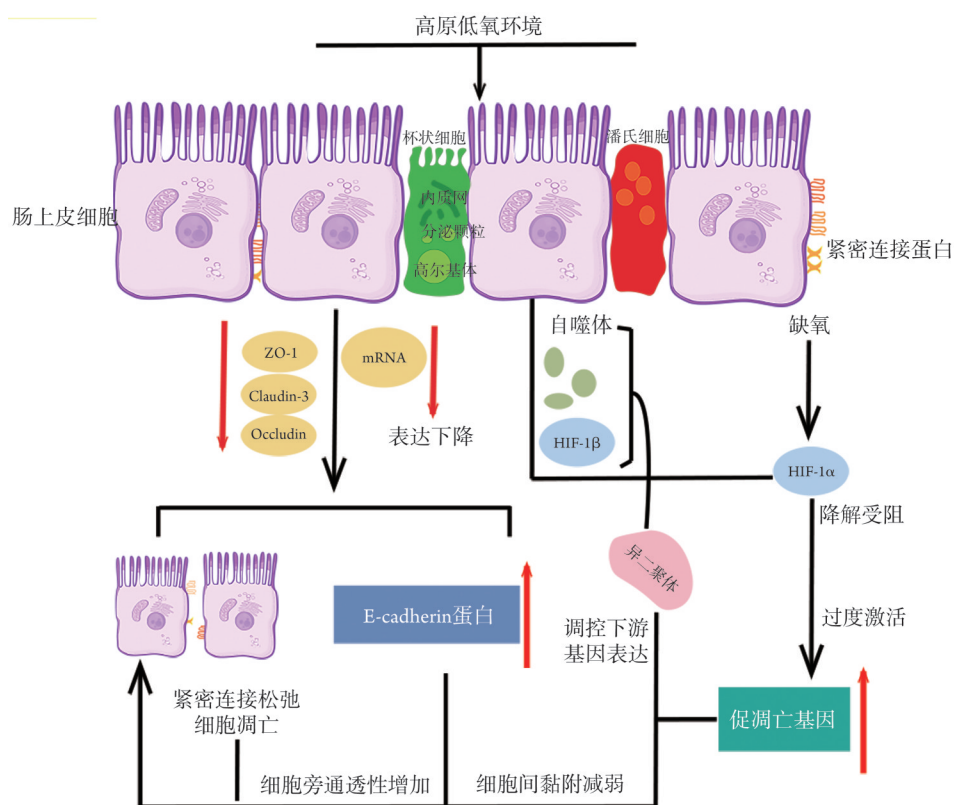
图2 低氧诱导肠上皮细胞的氧化应激
Fig.2 Hypoxia-induced Oxidative Stress in Intestinal Epithelial Cells

的表达，这些基因涉及能量代谢、血管生成、细胞增殖与凋亡等多个过程^[59]。研究发现，HIF-1 α 可调控紧密连接蛋白相关基因(*Occludin*、*Claudin-1*)的表达，调节肠上皮细胞的完整性，影响紧密连接^[60]。当HIF-1 α 过度激活时，促凋亡基因表达上调，肠上皮细胞凋亡增加，进一步减弱肠道黏膜机械屏障的功能(图3)。

2.3 高原低氧对肠道黏膜化学屏障的影响 化学屏障中含有多种抗菌物质，如防御素、溶菌酶、蛋白等，是肠道抵御病原体的重要武器。在低压低氧环境中，机体首先表现出胃肠道动力异常，如大鼠模型显示胃排空和小肠推进运动减慢，不仅影响肠道血供，还抑制胃酸、胰液、胆汁、消化酶的合成与释放^[61]。由杯状细胞分泌的黏蛋白所构成的黏液层，在低氧状态下会受到显著影响，肠道相关细胞会出现线粒体损伤、抗氧化酶和HIF-1 α 活性降低，最终导致屏障受损^[62]。研究发现，黏蛋白2(*Muc2*)缺陷型小鼠可自发性发生结肠炎^[63-64]，在应激状态下小

鼠肠道分泌 *Muc2*^[65]减少、肠道杯状细胞数量减少和抗菌肽[如 α -防御素(α -defensins)和隐窝防御素(*Cryptdins*)]的mRNA表达下降，表明复合因素急性应激损伤显著影响化学屏障功能，导致肠道菌群丰度改变、SCFAs减少^[11]，黏液层更新受阻后，减弱肠道对细菌、病毒等病原体的化学杀伤能力^[10]。在低氧条件下，HIF-1 α 的稳定性被破坏，导致肠上皮细胞中抗菌肽的转录过程被抑制，致使防御素表达降低，造成肠道固有免疫防线失衡，促进炎症因子(TNF- α 、IL-6)释放^[47]，导致肠道抗感染能力下降，加快疾病发展。

此外，高原环境还可破坏肠道内的酸碱平衡。高原环境下肠道蠕动减慢，食物在肠道内停留时间延长，肠道菌群异常发酵产生过量的酸性代谢产物，同时肠道有益菌群的丰度显著降低，代谢活性也受到明显抑制，减弱肠道酸碱调节机制，不能有效维持肠道内的pH平衡^[66]。酸性环境的改变可影响消化酶的活性，且有利于有害菌的生长繁殖，从而进一



ZO-1. 紧密连接蛋白-1; Claudin-3. 紧密连接蛋白-3; Occludin. 闭合蛋白; HIF. 缺氧诱导因子。该图采用 Adobe Illustrator 2024 绘制

图3 高原低氧对肠道黏膜机械屏障的影响机制

Fig.3 The mechanism of the influence of high-altitude hypoxia on the mechanical barrier of the intestinal mucosa

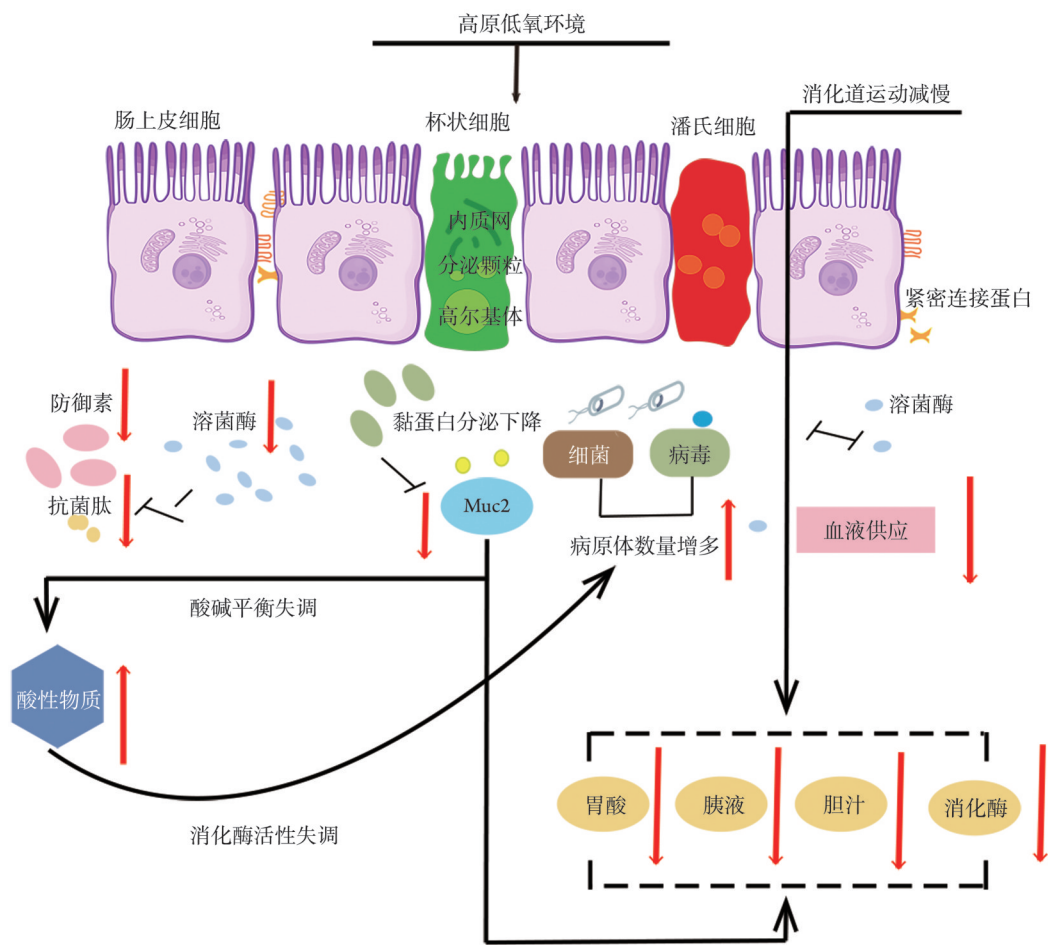
步破坏肠道黏膜化学屏障的功能(图4)。

2.4 高原低氧对肠道黏膜免疫屏障的影响 免疫屏障由肠相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)和sIgA组成,在保护肠黏膜的完整性和防御病原体入侵中发挥着关键作用^[67]。其中GALT包括黏膜上皮内淋巴细胞、固有层中的淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞及黏膜淋巴滤泡,它们通过细胞免疫和体液免疫减轻致病性抗原对机体的损害^[68]。

研究发现,短期低压低氧暴露影响小鼠肠系膜淋巴结(mesenteric lymph nodes, MLN)中T淋巴细胞的免疫功能,低氧7d的小鼠MLN中IL-17含量明显降低,而IL-10和TNF- α 含量明显增加,表明低氧可能影响Th17细胞与Treg细胞的平衡^[69]。Treg细胞可能通过释放抗炎因子(IL-10、TGF- β)参与免疫反应,发挥免疫调节功能。Th17与Treg细胞之间的平衡已被证实对免疫反应非常重要。有研究发现,低氧条件首先通过HIF-1 α 介导的维A酸相关孤儿受体 γ t(retinoid-related orphan receptor gamma T, ROR γ t)稳定和叉头框蛋白P3(Forkhead Box P3, FOXP3)降解促进Th17细胞分化并抑制Treg细胞分化,导致Th17细胞增加和Treg细胞减少^[70]。这种变化可能与促炎因子(如IL-17)的增加有关,并进一步损害肠道屏障功能。此外,低氧还可通过激活ROS和NF- κ B途径,

升高炎症分子和低氧分子(如HIF-1 α)的水平,从而加剧Th17细胞的促炎性极化^[71]。

sIgA是肠黏膜表面主要的免疫球蛋白,固有层是免疫反应的主要场所,B细胞定位于此,在抗原呈递细胞或其他细胞因子的作用下,其增殖并成熟为浆细胞,产生分泌型抗体(secretory immunoglobulin, sIg)^[72]。正常状态下,sIgA是哺乳动物体内数量最多的免疫球蛋白,通过依赖T细胞和不依赖T细胞的两种方式生成,其可通过免疫排斥机制,阻止病原体和共生菌与肠道上皮细胞结合,同时中和内毒素和外来毒素,保持黏膜表面稳定^[73];通过聚集和交叉链接识别,结合如志贺毒素等病毒和细菌表面的多价抗原,形成免疫复合物,防止其在肠道上皮细胞的入侵和定植,保护肠道黏膜免受感染^[74-75]。在低氧条件下,小肠组织中sIgA水平显著降低,并伴随其他免疫因子(如溶菌酶、IL-4和TGF- β)减少,抑制B细胞分化为IgA浆细胞,降低IgA二聚体与J链的结合效率;同时抑制肠道上皮细胞pIgR的表达,减少IgA二聚体与SC的结合,最终抑制肠道IgA的生成和sIgA的组配影响sIgA合成^[76-78](图5)。因此,未来研究可进一步探讨低氧对sIgA的具体机制及其潜在的治疗靶点,以更好地理解低氧环境对肠道健康的影响。



Muc2. 黏蛋白-2; 该图采用Adobe Illustrator 2024绘制

图4 高原低氧对肠道黏膜化学屏障的影响机制

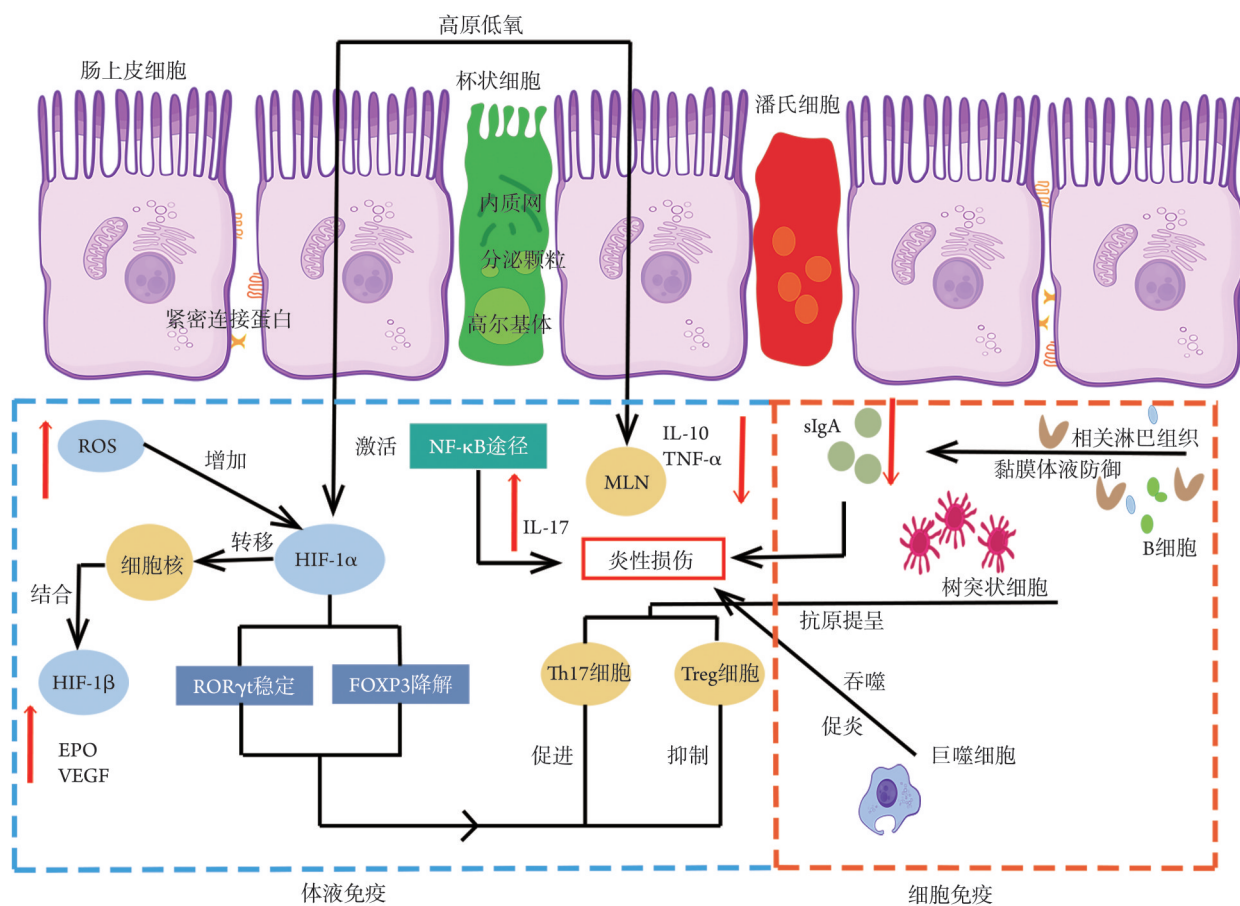
Fig.4 The influence of high-altitude hypoxia on the chemical barrier

2.5 高原低氧对肠道黏膜生物屏障的影响 肠道菌群是寄居在人体胃肠道中的微生物群落，包括细菌、真菌、病毒和古菌等，在数量上可达 10^{14} 个，种类繁多，对人体健康具有重要影响^[78]。肠道菌群的组成因人而异，主要由厌氧菌(占95%)、兼性厌氧菌和需氧菌组成。健康成人中，肠道菌群主要由厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidetes)和放线菌门(Actinobacteria)等菌群构成，其中 Bacteroidetes 和 Firmicutes 是主要的门类^[79-80]。肠道菌群参与机体消化与吸收、代谢、免疫调节、能量转化等多种生理功能，分解人体无法消化的食物成分，如膳食纤维，将其转化为 SCFAs，吸收营养并维持肠道健康^[81]。此外，肠道菌群可与免疫系统相互作用，帮助免疫系统识别有害病原体，增强免疫力。而肠道菌群失衡可能导致多种疾病的发生和发展，如炎症性肠病、肠易激综合征、肝性脑病等^[82]。

研究表明，低氧环境可导致肠道内厌氧菌丰度增加、有益菌丰度下降，进而改变肠道菌群的结构与比例，破坏肠道屏障功能^[83]。在高原低氧环境中，

小鼠的 Firmicutes、疣微菌门(Verrucomicrobia)、普雷沃氏菌属(*Prevotella*)、阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)的相对丰度显著增加，而双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)等益生菌丰度显著下降，提示小鼠肠道微生物菌群发生变化与环境氧气含量和大气压有关^[84-85]。在人群研究中，与平原居民相比，高原居民的肠道微生物群落具有更高的 α -和 β -多样性，大多数菌种的丰度也更高^[86]。而肠道菌群紊乱可导致生物屏障破坏，细菌和毒素移位，从而加重全身炎症反应^[85]。SCFAs是肠道微生物群代谢未消化的食物纤维、肽和蛋白质产生的发酵产物，主要包括乙酸、丙酸和丁酸，可促进肠道蠕动、调节免疫系统、维持肠道屏障功能、减轻结肠炎症反应、抑制结肠肿瘤细胞增殖等^[84]。高原低氧环境影响肠道微生物群的组成和活性，从而影响 SCFAs 的产生，尤其是丁酸盐的减少，影响肠道功能和完整性^[87-88]。

虽然已有研究表明高原低氧可导致肠道菌群结构和多样性变化，但具体作用机制有待研究，且个体差异对肠道菌群影响较大，因此仍需进一步探索



ROS. 活性氧; EPO. 促红细胞生成素; VEGF. 血管内皮生长因子; HIF. 缺氧诱导因子; ROR γ t. 维甲酸相关孤儿受体 γ t; FOXP3. 叉头框蛋白P3; NF- κ B. 核因子 κ B; IL-17. 白细胞介素-17; IL-10. 白细胞介素-10; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; MLN. 肠系膜淋巴结; sIgA. 分泌型免疫球蛋白A; 该图采用Adobe Illustrator 2024绘制

图5 高原低氧对肠道免疫屏障的影响机制

Fig.5 The mechanism of the influence of high-altitude hypoxia on the intestinal immune barrier

其机制、长期影响、个体差异、功能性代谢产物以及干预措施等，全面理解高原环境对肠道菌群的影响及其对健康的意义。

3 总结与展望

高原低氧环境对肠道屏障功能的影响主要表现为肠道菌群紊乱、肠道黏膜屏障损伤及免疫功能异常，长期生活在低氧环境中人群的肠道菌群多样性和丰度发生变化，这种变化可能与遗传变化有关，并影响肠道菌群的组成^[89]。此外，高原低氧导致肠道黏膜屏障损伤所引起的胃肠道症状，如腹泻、呕吐等，严重时甚至引起全身炎症反应综合征和器官衰竭，影响人体健康^[90]。目前，关于高原低氧环境影响肠道菌群的具体机制仍需要更多的研究来探索肠道菌群变化与肠道屏障功能损伤之间的关联^[91]。

在高原环境下，以改善肠道益生菌保护肠道黏膜屏障为靶点展现出显著的潜力，明确在不同海拔高度下，同种益生菌的特异性功能对不同机体的差异化作用、利用生信分析解析高原习服人群和世居

高原人群肠道益生菌的核心标志菌群等，对开发益生菌干预治疗方案有重要作用。同时，HIF-1 α 作为潜在干预靶点，为肠道适应细胞适应高原环境提供了新的方向，调控其表达与活性及其在高原环境下的稳定性，有望调节肠道在低氧环境下的代谢和修复。此外，研究肠道菌群与肠道免疫系统之间的相互作用，以及如何通过调节肠道菌群来保护肠道免疫屏障功能，对于开发新的治疗策略具有重要意义。了解肠道黏膜屏障如何响应低氧环境，以及肠道菌群的丰度、代谢与结构的变化，共同破坏肠道黏膜的机械、化学、免疫屏障，如何导致肠道屏障功能受损，影响宿主的健康，可以帮助开发出针对性的干预措施或特定的药物，以保护或恢复肠道屏障功能，减轻高原低氧环境对人体健康的负面影响。因此，深入研究高原低氧对肠道屏障功能的影响，进一步挖掘其作用机制及具有针对性的潜在靶点，不仅能够提高我们对高原相关疾病的理解，还能为高原地区的居民和访问者提供更精确的防治策略和实践指导，提供有效的健康保护措施。

【参考文献】

- [1] Wu Z, Wang Y, Gao R, *et al.* Potential therapeutic effects of traditional Chinese medicine in acute mountain sickness: pathogenesis, mechanisms and future directions[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1393209.
- [2] Richalet JP, Hermand E, Lhuissier FJ. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(2): 75-88.
- [3] 范勇, 史玉玲, 刘杰. 高原肺水肿发病机制及防治研究进展[J]. *河南中医*, 2023, 43(9): 1435-1444.
- [4] Khanna K, Mishra KP, Ganju L, *et al.* High-altitude-induced alterations in gut-immune axis: a review[J]. *Int Rev Immunol*, 2018, 37(2): 119-126.
- [5] 王永春, 李嘉翔. 高原习服的训练方法及其在军事中的应用[J]. *陆军军医大学学报*, 2025, 47(1): 1-9.
- [6] 张月文, 王甜, 姜璐瑶, 等. 高原低氧环境对机体损伤的研究进展[J]. *联勤军事医学*, 2024, 38(9): 813-817.
- [7] McKenna ZJ, Gorini Pereira F, Gillum TL, *et al.* High-altitude exposures and intestinal barrier dysfunction[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2022, 322(3): R192-R203.
- [8] 汪冬, 周其全. 高原缺氧环境下肠道菌群紊乱与急性重症高原病[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(2): 222-226.
- [9] Taylor CT, Colgan SP. Regulation of immunity and inflammation by hypoxia in immunological niches[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(12): 774-785.
- [10] Su Q, Zhuang DH, Li YC, *et al.* Gut microbiota contributes to high-altitude hypoxia acclimatization of human populations[J]. *Genome Biol*, 2024, 25(1): 232.
- [11] Liu D, Chen D, Xiao J, *et al.* High-altitude-induced alterations in intestinal microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1369627.
- [12] 杨志华, 王鲲鹏, 哈小琴, 等. 构建急进高海拔地区急性应激性胃肠道损伤大鼠模型[J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(40): 6475-6479.
- [13] 周静, 许琴, 刘江伟, 等. 不同海拔高原低压缺氧环境下大鼠肠道病理损伤特点[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(27): 5238-5241, 5250.
- [14] Qi P, Lv J, Bai LH, *et al.* Effects of Hypoxemia by acute high-altitude exposure on human intestinal flora and metabolism[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(9): 2189.
- [15] Li X, Li Q, Xiong B, *et al.* Discoidin domain receptor 1 (DDR1) promote intestinal barrier disruption in ulcerative colitis through tight junction proteins degradation and epithelium apoptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106368.
- [16] Chen Z, Luo J, Li J, *et al.* Foxo1 controls gut homeostasis and commensalism by regulating mucus secretion[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20201685.
- [17] Hiippala K, Jouhten H, Ronkainen A, *et al.* The potential of gut commensals in reinforcing intestinal barrier function and alleviating inflammation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 1077.
- [18] Matute JD, Duan J, Flak MB, *et al.* Intelectin-1 binds and alters the localization of the mucus barrier-modifying bacterium *Akkermansia muciniphila*[J]. *J Exp Med*, 2023, 220(1): e20221645.
- [19] Cheng H, Li H, Li Z, *et al.* The role of glycosylated mucins in maintaining intestinal homeostasis and gut health[J]. *Anim Nutr*, 2025, 21: 439-446.
- [20] 崇洁, 马继登, 张进威, 等. SCFAs对肠道免疫调控的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(5): 663-670.
- [21] Pietrzak B, Tomela K, Olejnik-Schmidt A, *et al.* Secretory IgA in intestinal mucosal secretions as an adaptive barrier against microbial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9080.
- [22] Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(4): 802-808.
- [23] 韩菲菲, 杨莎莎, 赵霞, 等. 抗菌肽 LL-37 对患结肠炎小鼠肠黏膜屏障的保护功能[J]. *中国食品学报*, 2020, 20(9): 67-73.
- [24] Li GQ, Xia J, Zeng W, *et al.* The intestinal $\gamma\delta$ T cells: functions in the gut and in the distant organs[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1206299.
- [25] Sabatino JJ Jr, Pröbstel AK, Zamvil SS. B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(12): 728-745.
- [26] Meyer F, Wendling D, Demougeot C, *et al.* Cytokines and intestinal epithelial permeability: a systematic review[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(6): 103331.
- [27] 闫聪, 王琪格, 战丽彬. 肠黏膜屏障在 2 型糖尿病中的作用机制及中医药干预研究进展[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2025, 56(3): 619-626.
- [28] Kim SE. Importance of nutritional therapy in the management of intestinal diseases: beyond energy and nutrient supply[J]. *Intest Res*, 2019, 17(4): 443-454.
- [29] 张维进, 马亚琪, 李璐, 等. CKD 患者肠道菌群及其代谢产物短链脂肪酸的研究进展[J]. *宁夏医学杂志*, 2025, 47(1): 84-87.
- [30] Bedford A, Gong J. Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production[J]. *Anim Nutr*, 2018, 4(2): 151-159.
- [31] Gadde U, Kim WH, Oh ST, *et al.* Alternatives to antibiotics for maximizing growth performance and feed efficiency in poultry: a review[J]. *Anim Health Res Rev*, 2017, 18(1): 26-45.
- [32] Sun M, Wu W, Liu Z, *et al.* Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 1-8.
- [33] Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(18): e2100712118.
- [34] Lankford HV. The death zone: lessons from history[J]. *Wilderness Environ Med*, 2021, 32(1): 114-120.
- [35] Burtcher M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review[J]. *Aging Dis*, 2014, 5(4): 274-280.
- [36] 赵海涛, 马力天, 林强, 等. 高原胃肠应激反应的病理变化与肠道菌群调控作用的研究进展[J]. *山西医科大学学报*, 2024, 55(7): 936-941.
- [37] Li M, Han T, Zhang W, *et al.* Simulated altitude exercise training damages small intestinal mucosa barrier in the rats[J]. *J Exerc Rehabil*, 2018, 14(3): 341-348.
- [38] Sies H. Oxidative stress: concept and some practical aspects[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 856.
- [39] 迟阳, 孙倩, 肖玉伟, 等. 低温和 CO₂ 对缺氧性脑损伤的影响[J]. *创伤与急危重病医学*, 2025, 13(3): 210-215.
- [40] Korbecki J, Simińska D, Gąssowska-Dobrowolska M, *et al.* Chronic and cycling hypoxia: drivers of cancer chronic inflammation through HIF-1 and NF- κ B activation: a review of the molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10449.
- [41] Hwang J, Jin J, Jeon S, *et al.* SOD1 suppresses pro-inflammatory immune responses by protecting against oxidative stress in colitis

- [J]. Redox Biol, 2020, 37: 101760.
- [42] Dvornikova KA, Platonova ON, Bystrova EY. Hypoxia and intestinal inflammation: common molecular mechanisms and signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2595.
- [43] Tu W, Wang H, Li S, *et al.* The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases[J]. Aging Dis, 2019, 10(3): 637-651.
- [44] 李杰, 谢海玲, 李昭辉, 等. 氧化应激在炎症性肠病和结肠炎相关结直肠癌疾病中的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(7): 836-840.
- [45] Yan H, Hu Y, Liang J, *et al.* Yinchenhao decoction mitigates intestinal impairment induced by high carbohydrate diet in largemouth bass (*micropterus salmoides*): insights from inflammation, apoptosis, oxidative stress, tight junctions, and microbiota homeostasis[J]. Fish Physiol Biochem, 2024, 50(6): 2207-2223.
- [46] 黄雨薇, 叶元土, 蔡春芳, 等. 饲料氧化鱼油引起草鱼肠道黏膜结构屏障损伤[J]. 水产学报, 2015, 39(10): 1511-1520.
- [47] Shi XC, Jin A, Sun J, *et al.* α -lipoic acid ameliorates n-3 highly-unsaturated fatty acids induced lipid peroxidation via regulating antioxidant defenses in grass carp (*ctenopharyngodon idellus*) [J]. Fish Shellfish Immunol, 2017, 67: 359-367.
- [48] Li K, He C. Gastric mucosal lesions in tibetans with high-altitude polycythemia show increased HIF-1A expression and ROS production[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6317015.
- [49] Bao LL, Yu YQ, González-Acero M, *et al.* Epithelial OPA1 links mitochondrial fusion to inflammatory bowel disease[J]. Sci Transl Med, 2025, 17(781): eadn8699.
- [50] Garcia JG, Cruz MD, Rollan CM, *et al.* Superoxide dismutase (SOD) and neutrophil infiltration in intestinal ischaemia-revascularization[J]. Int Surg, 1995, 80(1): 95-97.
- [51] Pral LP, Fachi JL, Corrêa RO, *et al.* Hypoxia and HIF-1 as key regulators of gut microbiota and host interactions[J]. Trends Immunol, 2021, 42(7): 604-621.
- [52] 严海新, Wyesen K, 刘志丹. HIF-1 α /BNIP3 信号通路调控低氧诱导下细胞自噬及凋亡的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2025, 35(5): 455-460.
- [53] Anitha RE, Janani R, Peethambaran D, *et al.* Lactucanin protects retinal pigment epithelium from hyperglycemia-regulated hypoxia/ER stress/VEGF pathway mediated angiogenesis in ARPE-19 cell and rat model[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 899: 174014.
- [54] Thanas C, Ziros PG, Chartoumpekis DV, *et al.* The Keap1/Nrf2 signaling pathway in the thyroid-2020 update[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(11): 1073.
- [55] 娄文静. 高氧抑制肠道紧密连接蛋白和肠道干细胞标记物的表达[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [56] Kim S, Eun HS, Jo EK. Roles of autophagy-related genes in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Cells, 2019, 8(1): 30.
- [57] 赫玉宝, 张方信, 杜倩楠, 等. 高原缺氧与肠黏膜屏障损伤研究[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(12): 1470-1474.
- [58] Mrakic-Spota S, Biagini D, Bondi D, *et al.* Oxinflammation at high altitudes: a proof of concept from the himalayas[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 200.
- [59] Yang S, Cui Y, Ma R, *et al.* Hypoxia regulates the proliferation and apoptosis of coronary artery smooth muscle cells through HIF-1 α mediated autophagy in Yak[J]. Biomolecules, 2025, 15(2): 305.
- [60] Yu C, Liu S, Niu Y, *et al.* Exercise protects intestinal epithelial barrier from high fat diet- induced permeabilization through SESN2/AMPK α 1/HIF-1 α signaling[J]. J Nutr Biochem, 2022, 107: 109059.
- [61] 陈嘉屿, 刘德科, 吴红梅, 等. 低压缺氧环境对大鼠胃肠运动影响机制及生白术的干预作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(2): 79-82.
- [62] 宋亚芳, 张晓梅, 蒋诗媛, 等. HIF-1 α 介导针灸调节氧化应激修复肠易激综合征肠黏膜屏障策略与机制探讨[J]. 中国医药导报, 2024, 21(26): 141-145.
- [63] Wenzel UA, Magnusson MK, Rydström A, *et al.* Spontaneous colitis in Muc2-deficient mice reflects clinical and cellular features of active ulcerative colitis[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100217.
- [64] 张美曦, 隋欣, 刘超男, 等. 双歧杆菌对雏鸡肠道杯状细胞数量及黏蛋白 2 含量的影响[J]. 中国兽医杂志, 2016, 52(12): 24-27, 50.
- [65] 王晓娟, 齐平, 蒋贤森, 等. 基于肠道菌群探讨益生菌防治高原低氧肠道损伤的机制[J]. 兰州大学学报(医学版), 2025, 51(5): 80-89.
- [66] Liu W, Fan X, Jian B, *et al.* The signaling pathway of hypoxia inducible factor in regulating gut homeostasis[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1289102.
- [67] 张雅兰, 干意, 张舰涛, 等. 微生态与黏膜免疫: 共生与防御的平衡[J/OL]. 中国免疫学杂志, 2020, 11(4): 1-16.
- [68] Ozcan A, Vicanolo T, Angeli V, *et al.* Structural immunity: immune cells as architects of tissue barriers[J]. Nat Rev Immunol, 2025.
- [69] 杨春敏, 陈英, 毛高平, 等. 急性低压低氧对大鼠胃排空和小肠推进运动的影响[J]. 空军总医院学报, 2009, 25(3): 145-147.
- [70] 林启运, 候鹏飞, 郎和东, 等. 复合因素急性应激诱导肠道屏障功能障碍及其作用机制研究[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(1): 73-83.
- [71] 陈秋宇, 王烨, 张国梁. 佛手柑对克罗恩病样结肠炎小鼠模型肠道屏障及 Th17/Treg 平衡的影响[J]. 西部医学, 2025, 37(6): 800-805.
- [72] Mantis NJ, Forbes SJ. Secretory IgA: arresting microbial pathogens at epithelial borders[J]. Immunol Invest, 2010, 39(4-5): 383-406.
- [73] 寇娜, 周义玲, 纪巧荣, 等. 短期低压低氧对小鼠肠道黏膜免疫功能的影响[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2019, 40(1): 15-19.
- [74] Park D, Kim CH, Park DY, *et al.* Intermittent hypoxia induces Th17/Treg imbalance in a murine model of obstructive sleep apnea [J]. PLoS One, 2024, 19(6): e0305230.
- [75] 曾文静. 长链菊粉对抗生素处理模型小鼠肠道菌群和肠粘膜免疫功能的影响[D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- [76] Stolfi C, Maresca C, Monteleone G, *et al.* Implication of intestinal barrier dysfunction in gut dysbiosis and diseases[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 218.
- [77] 段坤坤, 王亚峰. 高原低氧环境下肠道微生态失调及防治的研究现状[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(2): 142-144.
- [78] 金其贯, 胡要娟, 金爱娜, 等. 不同模式的低氧运动训练对大鼠肠道体液免疫功能的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(8): 764-769.
- [79] Cheng J, Sun Y, Zhao Y, *et al.* Research progress on the mechanism of intestinal barrier damage and drug therapy in a high altitude environment[J]. Curr Drug Deliv, 2024, 21(6): 807-816.
- [80] 刘淑月, 秦超. 肠道微生态对老年脓毒症患者预后影响的研究

- 究进展[J]. 中国现代医生, 2025, 63(12): 113-116.
- [81] 陆松翠, 郑楠, 王加启, 等. 短链脂肪酸的生物学功能研究进展[J]. 动物营养学报, 2024, 36(6): 3514-2524.
- [82] Ibrahim I, Syamala S, Ayariga JA, *et al.* Modulatory effect of gut microbiota on the gut-brain, gut-bone axes, and the impact of cannabinoids[J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1217.
- [83] 程俊飞, 赵安鹏, 赵以览, 等. 高原低氧环境影响胃肠道功能的因素及药物保护作用研究进展[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(11): 648-653.
- [84] 王昱昊, 施艺, 李文豪, 等. 肠道菌群在高原低氧肠道损伤中的作用研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2021, 39(6): 666-672.
- [85] 仝永娟, 束华, 马刚, 等. 模拟高原环境对小鼠肠道微生物菌群的影响[J]. 实验动物科学, 2022, 39(2): 31-37.
- [86] 王珍, 周亚洲, 王立坤, 等. 持续低氧条件下大鼠肠道微生物变化及其与心肌损伤的关联研究[J]. 微生物学报, 2023, 63(8): 3054-3067.
- [87] Cong J, Zhou P, Zhang R. Intestinal microbiota-derived short chain fatty acids in host health and disease[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1929.
- [88] Lu ZY, Feng L, Jiang WD, *et al.* An antioxidant supplement function exploration: rescue of intestinal structure injury by mannan oligosaccharides after aeromonas hydrophila infection in grass carp (*ctenopharyngodon idella*) [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 885.
- [89] Ren D, Ding M, Su J, *et al.* Stachyose in combination with *L. rhamnosus* GG ameliorates acute hypobaric hypoxia-induced intestinal barrier dysfunction through alleviating inflammatory response and oxidative stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 212: 505-519.
- [90] 赵海涛. 高原缺氧条件对人体肠黏膜屏障与肠道菌群的影响及其干预的研究[D]. 西安: 解放军空军军医大学, 2025.
- [91] Hou K, Wu ZX, Chen XY, *et al.* Microbiota in health and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 135.

(责任编辑: 纪方方)

