

聚普瑞锌对低压低氧暴露小鼠小肠黏膜损伤的保护作用

季明忠^{1,2}, 储屹¹, 张少杰³, 姜秀芳⁴, 张旭², 朱玲玲⁴, 王刚石^{1*}

¹解放军总医院第二医学中心消化内科/国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853; ²解放军医学院, 北京 100853; ³山东第一医科大学附属肿瘤医院内镜科, 山东济南 250117; ⁴军事科学院军事医学研究院, 北京 100850

[中图分类号] R574.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2408.2026.0403

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 季明忠, 储屹, 张少杰等. 聚普瑞锌对低压低氧暴露小鼠小肠黏膜损伤的保护作用[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2408.2026.0403.

[收稿日期] 2025-11-24

[录用日期] 2026-01-24

[上线日期] 2026-04-03

[摘要] **目的** 探讨聚普瑞锌对低压低氧暴露后小鼠小肠肠道屏障功能损伤的保护作用。**方法** 取雄性、8周龄C57BL/6J小鼠32只, 随机分为空白对照组、聚普瑞锌处理组(PZ组)、低压低氧处理组(HH组)和低压低氧+聚普瑞锌处理组(HH+PZ组)(n=8)。根据分组每天给予聚普瑞锌(100 mg/kg)或蒸馏水(0.2 ml)灌胃1周, 随后HH组、HH+PZ组于模拟6000 m海拔低压低氧暴露条件下处理1周, 期间仍每天予以对应聚普瑞锌或蒸馏水灌胃。取材时测量各组小鼠小肠长度变化, 采用苏木精-伊红(HE)染色观察肠黏膜绒毛损伤情况, Western blotting检测闭合蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白1(Claudin1)的表达情况。ELISA法测定血清脂多糖(LPS)、D-乳酸(D-LA)、白细胞介素-6(IL-6)、丙二醛(MDA)及谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)浓度; 免疫组化与免疫荧光染色观察肠道干细胞、增殖活性细胞及潘氏细胞数量变化; TUNEL染色检测小肠上皮细胞凋亡水平。**结果** 与空白对照组相比, HH组小鼠体重显著降低、小肠长度明显缩短(P<0.05); 小肠黏膜绒毛塌陷稀疏, 绒毛高度及绒毛高度/隐窝深度比值(V/C)显著降低(P<0.05、P<0.01); 空肠、回肠紧密连接蛋白Occludin、Claudin1表达下调(P<0.05); 血清LPS、D-LA、IL-6、MDA水平升高, GPX水平下降(P<0.05); 同时肠道干细胞数量、细胞增殖活性降低, 凋亡细胞增多, 潘氏细胞占比减少(P<0.05)。与HH组相比, 聚普瑞锌干预可延缓体重下降趋势, 显著增加小肠长度(P<0.05); 改善绒毛损伤, 提高绒毛高度与V/C(P<0.05); 上调Occludin、Claudin1表达(P<0.05); 降低血清LPS、D-LA水平(P<0.05), 并明显增高GPX水平(P<0.05); 还可增加肠道干细胞数量、促进细胞增殖、抑制细胞凋亡(P<0.05), 提高潘氏细胞占比(P<0.05)。**结论** 聚普瑞锌可能通过激活小肠干细胞, 促进小肠黏膜上皮细胞增殖、抑制其凋亡, 提高紧密连接蛋白水平, 减轻低压低氧暴露小鼠小肠黏膜损伤。

[关键词] 低压低氧; 肠道黏膜损伤; 聚普瑞锌; 肠道干细胞

Protective effect of polaprezinc on small intestinal mucosal injury in mice exposed to hypobaric hypoxia

Ji Ming-Zhong^{1,2}, Chu Yi¹, Zhang Shao-Jie³, Jiang Xiu-Fang⁴, Zhang-Xu², Zhu Lin-Lin⁴, Wang Gang-Shi^{1*}

¹Department of Gastroenterology, the Second Medical Center/National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

²Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China

³Department of Endoscopy, Cancer Hospital, Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250117, China

⁴Academy of Military Medical Sciences, Academy of Military Sciences, Beijing 100850, China

*Corresponding author, E-mail: wanggangshi@hotmail.com

This work was supported by the Military Scientific Research Capacity Enhancement Project (2023-JSRZWX-032)

[Abstract] **Objective** To investigate the intestinal barrier injury in mice induced by hypobaric hypoxia and evaluate the

[基金项目] 军队科研能力提升项目(2023-JSRZWX-032)

[作者简介] 季明忠, 硕士研究生, 主要从事低压低氧环境下肠黏膜损伤相关研究

[通信作者] 王刚石, E-mail: wanggangshi@hotmail.com

protective effect of polaprezinc. **Methods** Mice were divided into four groups: blank control group, PZ group, HH group, and HH+PZ group, with eight mice in each group ($n=8$). According to the grouping, animals were administered Polaprezinc (100 mg/kg) or distilled water (0.2 ml) by gavage once daily for one week. Subsequently, mice in the HH and HH+PZ groups were exposed to a hypobaric hypoxic environment simulating an altitude of 6000 m for one week, during which the corresponding gavage administration of Polaprezinc or distilled water was continued daily. At the time of sampling, changes in small intestinal length were measured in each group. Hematoxylin and eosin (HE) staining was used to observe intestinal mucosal villus injury. The expression levels of Occludin and Claudin1 were detected by Western blotting. Serum concentrations of lipopolysaccharide (LPS), D-lactic acid (D-LA), interleukin-6 (IL-6), malondialdehyde (MDA), and glutathione peroxidase (GPX) were measured by ELISA. Immunohistochemistry and immunofluorescence staining were performed to assess changes in the numbers of intestinal stem cells, proliferative cells, and Paneth cells. Apoptosis of small intestinal epithelial cells was detected by TUNEL staining. **Results** Compared with the control group, the HH group exhibited a significantly reduced body weight and a marked shortening of small intestinal length ($P<0.05$). The small intestinal mucosa showed collapsed and sparse villi, with significantly decreased villus height and villus height-to-crypt depth ratio (V/C) ($P<0.05$, $P<0.01$). The expression levels of the tight junction proteins Occludin and Claudin1 in the jejunum and ileum were downregulated ($P<0.05$). Serum levels of LPS, D-LA, IL-6, and MDA were elevated, while GPX levels were decreased ($P<0.05$). Additionally, the numbers of intestinal stem cells and the level of cell proliferation activity were reduced, the number of apoptotic cells was increased, and the proportion of Paneth cells was decreased ($P<0.05$). Compared with the HH group, Polaprezinc intervention attenuated the trend of body weight loss, significantly increased small intestinal length ($P<0.05$), ameliorated villus injury, and increased villus height and V/C ratio ($P<0.05$). It also upregulated the expression of Occludin and Claudin1 ($P<0.05$), reduced serum levels of LPS and D-LA ($P<0.05$), and significantly increased GPX levels ($P<0.05$). Furthermore, Polaprezinc treatment increased the number of intestinal stem cells, promoted cell proliferation, inhibited cell apoptosis ($P<0.05$), and increased the proportion of Paneth cells ($P<0.05$). **Conclusion** Polaprezinc alleviates hypobaric hypoxia-induced small intestinal mucosal injury in mice by activating intestinal stem cells, promoting epithelial cell proliferation, suppressing apoptosis, and enhancing the expression of tight junction proteins.

[Key words] hypobaric hypoxia; intestinal mucosal injury; polaprezinc; intestinal stem cells

高原低压低氧环境易引起机体消化系统功能紊乱,使其成为高原暴露相关健康问题的重要靶点之一。流行病学调查显示,在进入高原环境后的初期,高达30%~80%的个体出现消化道症状^[1]。而急进高原的个体会迅速出现具有临床意义的肠道黏膜病变,如黏膜萎缩、脱落和溃疡等^[2]。小肠是消化道的的重要组成部分,承担着营养吸收、激素分泌、免疫调节以及与肠道菌群互作等重要生理功能。研究发现,低压低氧暴露可导致小鼠小肠绒毛萎缩,同时出现肠道通透性增加等屏障功能破坏,以及血清促炎因子水平升高等炎症损伤改变^[3-9]。目前低压低氧暴露导致小肠黏膜损伤的机制尚不明确,有研究表明,低压低氧暴露可能通过Toll样受体4(TLR4)、核因子 κ B(NF- κ B)等炎症信号通路增强细胞自噬凋亡改变等损伤小肠黏膜,进而导致肠道菌群异位和全身性炎症反应^[10-11]。因此,针对低压低氧环境下小肠黏膜损伤,开发有效的药物干预措施,对于保障急进高原人群的消化健康与整体适应能力具有重要的临床价值。

聚普瑞锌(polaprezinc)是一种由锌离子与L-肌肽构成的螯合物,是临床常用的胃黏膜保护剂,研究发现其可通过促进上皮修复及降低黏膜屏障通透性,有效增强肠道屏障功能^[12-13],并且其作用在辐射、非甾体类药物等因素诱导的小肠黏膜损伤模型中得

到了验证^[14-16]。聚普瑞锌对低压低氧暴露特定环境应激下小肠黏膜损伤能否产生保护作用,目前尚不明确。为此,本研究通过建立低压低氧环境暴露的小鼠模型,评价聚普瑞锌对其小肠黏膜损伤的保护效果并初步探究其机制,以期防治高原低压低氧相关小肠损伤提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 聚普瑞锌(原药粉,含量99.90%,吉林省博大伟业制药有限公司生产), 闭合蛋白(Occludin)鼠单克隆抗体(91131)、嗜乳脂蛋白4(olfactomedin 4, OLFM4)兔单克隆抗体(39141)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)兔单克隆抗体(13110, 美国Cell Signaling公司), 紧密连接蛋白1(Claudin1)鼠单克隆抗体(ab180158)、溶菌酶兔单克隆抗体(ab180508, 英国Abcam公司), BCA试剂盒(23225, 美国Thermo Fisher Scientific公司), D-乳酸(D-LA)检测试剂盒(S0204S, 上海碧云天生物技术有限公司), 脂多糖(LPS)检测试剂盒(BK-016, 湛江安度斯生物有限公司), 白细胞介素-6(IL-6)ELISA检测试剂盒(SM6000B, 美国RD公司), 丙二醛(MDA, BC0025)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)生化检测试剂盒(BC1195, 北京索莱宝生物科技有限公司)。

1.2 实验动物 SPF级8周龄野生雄性C57BL/6J小鼠32只饲养于标准实验室环境,并提供充足饲料和饮用水。本研究获军事医学研究院实验动物中心动物实验室批准(IACUC-DWZX-2023-P531),所有动物实验均遵循美国国立卫生研究院《实验动物护理与使用指南》。

1.3 实验分组及流程 将32只雄性C57BL/6J小鼠(8周龄)随机分为空白对照组、聚普瑞锌处理组(PZ组)、低压低氧处理组(HH组)和低压低氧+聚普瑞锌处理组(HH+PZ组),每组8只。

实验方案如图1所示,第1-7天各组小鼠于

150 m海拔高度环境饲养,PZ组、HH+PZ组每天给予聚普瑞锌灌胃(剂量为100 mg/kg),空白对照组、HH组每天给予蒸馏水灌胃(剂量为0.2 ml)。第8天开始,将HH组、HH+PZ组小鼠转移至低压低氧仓,设置低压低氧仓参数为温度(24±2)℃、湿度50%±10%、模拟海拔高度6000 m及上升速度50 m/s。连续暴露7 d,仅每天取出1 h灌胃并称重,空白对照组、PZ组仍于150 m海拔高度环境饲养,灌胃方法及剂量同前。第14天取材,留取眼球血及小鼠空肠、回肠样本。所有样本均用液氮浸泡冷冻,保存于-80℃。

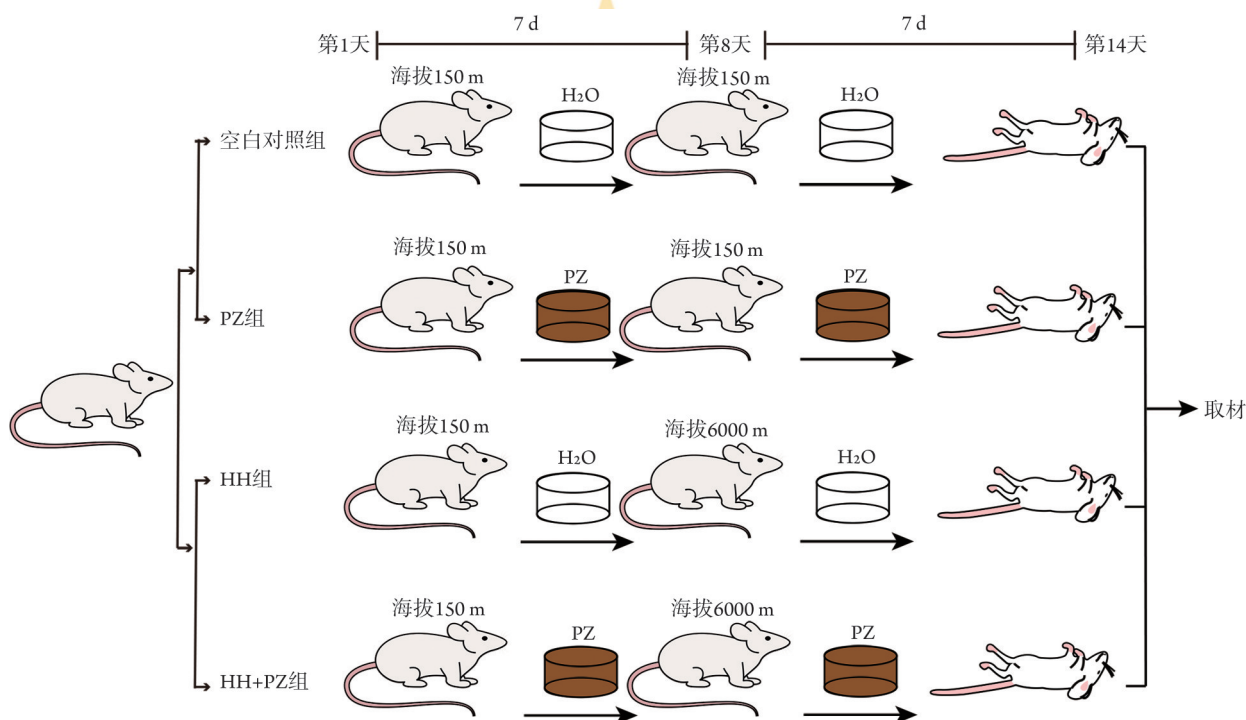


图1 实验动物分组及处理流程示意图

Fig.1 Schematic diagram of experimental animal grouping and treatment procedures

PZ. 聚普瑞锌; HH. 低压低氧

1.4 小鼠小肠长度测定 实验结束取材时,测量小鼠小肠长度。小鼠取血清后立即处死,打开腹腔,由胃幽门末端为小肠起始点切开,回肠盲肠交界处为终点截断,将小鼠肠道在无张力情况下拉直后测量小肠长度。

1.5 肠道形态分析 小鼠空肠、回肠组织石蜡包埋,切成5 μm厚的薄片。脱蜡后,常规苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色。采用研究级全玻片扫描系统(日本Olympus公司)扫描图像,观察并测量空肠、回肠绒毛形态。每个样本随机选取3个视野,测量视野内3个完整结构绒毛的绒毛高度、隐窝深度及绒毛隐窝比值。

1.6 Western blotting 检测蛋白表达水平 提取小鼠空肠、回肠组织蛋白,采用BCA试剂盒进行蛋白定

量。以室温恒压160 V进行电泳,时间1 h;在4℃恒流0.2 A条件下进行转印。4℃孵育一抗(β-actin、Occludin、Claudin1抗体,稀释比1:1000)过夜,加入对应二抗室温孵育1 h。洗涤后显影,用化学发光图像分析系统对条带进行成像,ImageJ软件对条带的灰度值进行量化,计算Occludin、Claudin1蛋白相对表达水平。

1.7 血清LPS、D-LA、IL-6、MDA、GPX水平检测 采用酶标仪检测各孔在对应波长处的光密度(optical density, OD)值,计算血清中LPS、D-LA、IL-6、MDA、GPX水平,严格按照LPS、D-LA检测试剂盒,IL-6 ELISA检测试剂盒,以及MDA、GPX生化检测试剂盒说明书步骤操作。

1.8 免疫组化染色检测肠道干细胞及增殖活性细胞

数量 小鼠空肠、回肠组织切片经脱蜡、水化、封闭后, 37 °C 孵育一抗(OLFM4、PCNA 抗体, 稀释比 1:500) 1 h, 经反应增强液及二抗孵育后, 通过辣根过氧化物酶反应显色, 苏木精复染; 采用研究级全玻片扫描系统(VS200)扫描为影像, 各组切片随机选取 5 个视野, 通过 ImagJ 软件统计分析视野内阳性细胞占比。

1.9 TUNEL 染色检测肠道凋亡细胞数量变化 小鼠空肠、回肠组织切片经脱蜡、水化、封闭后, 采用一步法 TUNEL 原位末端标记法观察小鼠肠道细胞凋亡情况, 并用 4,6 二脒基-2-苯基吲哚(4,6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)对细胞核进行染色。采用研究级全玻片扫描系统(VS200)扫描为影像, 各组切片随机选取 5 个视野, 通过 ImagJ 软件统计分析视野内阳性细胞占比。

1.10 免疫荧光染色检测肠道潘氏细胞数量 小鼠空肠、回肠组织切片经脱蜡、水化、封闭后, 于 4 °C 一抗(溶菌酶抗体, 稀释比 1:500)孵育过夜, 然后孵育对应二抗及 DAPI 细胞核染色。采用研究级全玻片扫描系统(VS200)扫描为影像, 各组切片随机选取 5 个视野, 统计视野内阳性细胞占比。

1.11 统计学处理 采用 IBM SPSS Statistics 26 软件(SPSS, 美国)进行统计分析, GraphPad Prism 软件(GraphPad, San Diego, CA, USA)制图。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 聚普瑞锌对低压低氧暴露小鼠体重和小肠长度的影响 各组小鼠实验开始时体重基线差异无统计学意义(P>0.05)。与空白对照组相比, 低压低氧暴露 1 d 后(实验第 8 天), PZ 组小鼠体重无明显变化(P>0.05), HH 组、HH+PZ 组小鼠体重明显下降(P<0.05), 低压低氧暴露 2 d 后, 体重趋于稳定。在低压低氧暴露期间, 与 HH 组相比, HH+PZ 组体重下降趋势稍缓, 但整体改善不明显(P>0.05, 图 2A)。与空白对照组相比, PZ 组小鼠小肠长度明显延长, HH 组小鼠小肠长度明显缩短, 而 HH+PZ 组小鼠小肠长度较 HH 组明显延长(P<0.05, 图 2B)。提示聚普瑞锌干预能有效改善低压低氧暴露小鼠的体重和小肠长度变化。

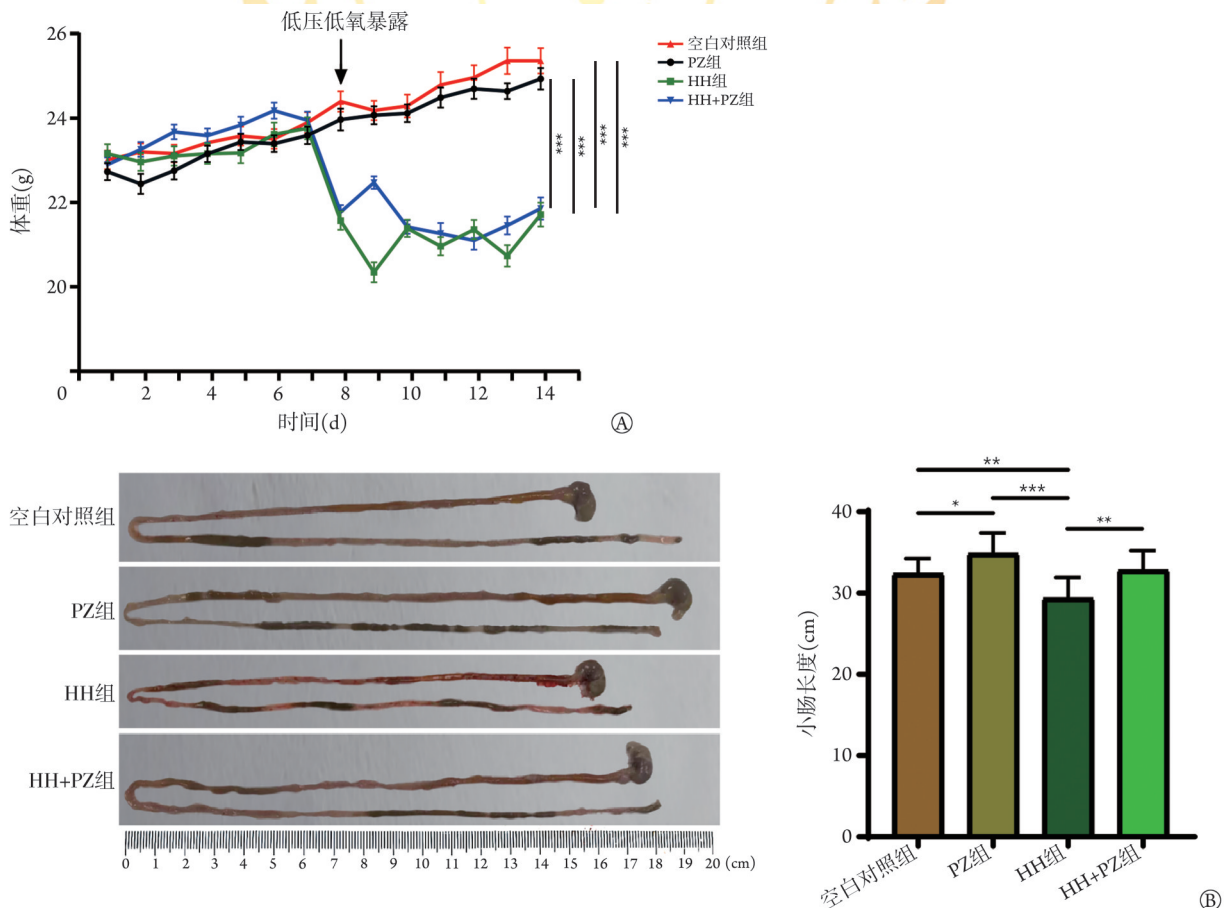


图 2 低压低氧暴露及聚普瑞锌处理对小鼠体重、小肠长度的影响(n=8)

Fig.2 Impact of hypobaric hypoxia exposure and polaprezinc treatment on mouse body weight and small intestinal length (n=8)

A. 小鼠体重变化; B. 小鼠小肠代表性图片及小肠长度统计。*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001. HH. 低压低氧; PZ. 聚普瑞锌

2.2 聚普瑞锌对低压低氧暴露小鼠小肠黏膜组织形态的影响 HE染色结果显示,空白对照组小鼠小肠黏膜结构完整,肠绒毛形态规整,未见明显绒毛萎缩、坍塌表现。与空白对照组相比,PZ组小鼠绒毛形态及绒毛高度无明显变化($P>0.05$);低压低氧暴露导致小肠绒毛形态明显改变,表现为空肠和回肠黏膜绒毛塌陷、稀疏,空肠和回肠绒毛高度缩短,空肠和回肠绒毛隐窝比值降低($P<0.01$)。与HH组比较,聚普瑞锌处理明显改善了小肠绒毛形态,表现为空肠和回肠黏膜绒毛塌陷、稀疏减轻,空肠和回肠绒毛高度增加,回肠绒毛隐窝比值增高($P<0.05$)。但各组小鼠空肠和回肠隐窝深度差异无统计学意义

($P>0.05$)(图3A、B)。这些结果表明,聚普瑞锌能有效减轻低压低氧所致的小鼠小肠黏膜绒毛损伤程度。

2.3 聚普瑞锌对低压低氧暴露小鼠小肠黏膜屏障功能的影响 Western blotting检测结果显示,与空白对照组相比,PZ组小鼠Occludin、Claudin1蛋白表达水平无明显变化($P>0.05$),而低压低氧暴露可使小鼠空肠、回肠黏膜Occludin、Claudin1蛋白表达水平明显降低($P<0.05$),而聚普瑞锌处理后Occludin、Claudin1蛋白表达水平较HH组明显升高($P<0.05$,图4A、B)。与空白对照组相比,PZ组小鼠血清LPS、D-LA水平降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),低

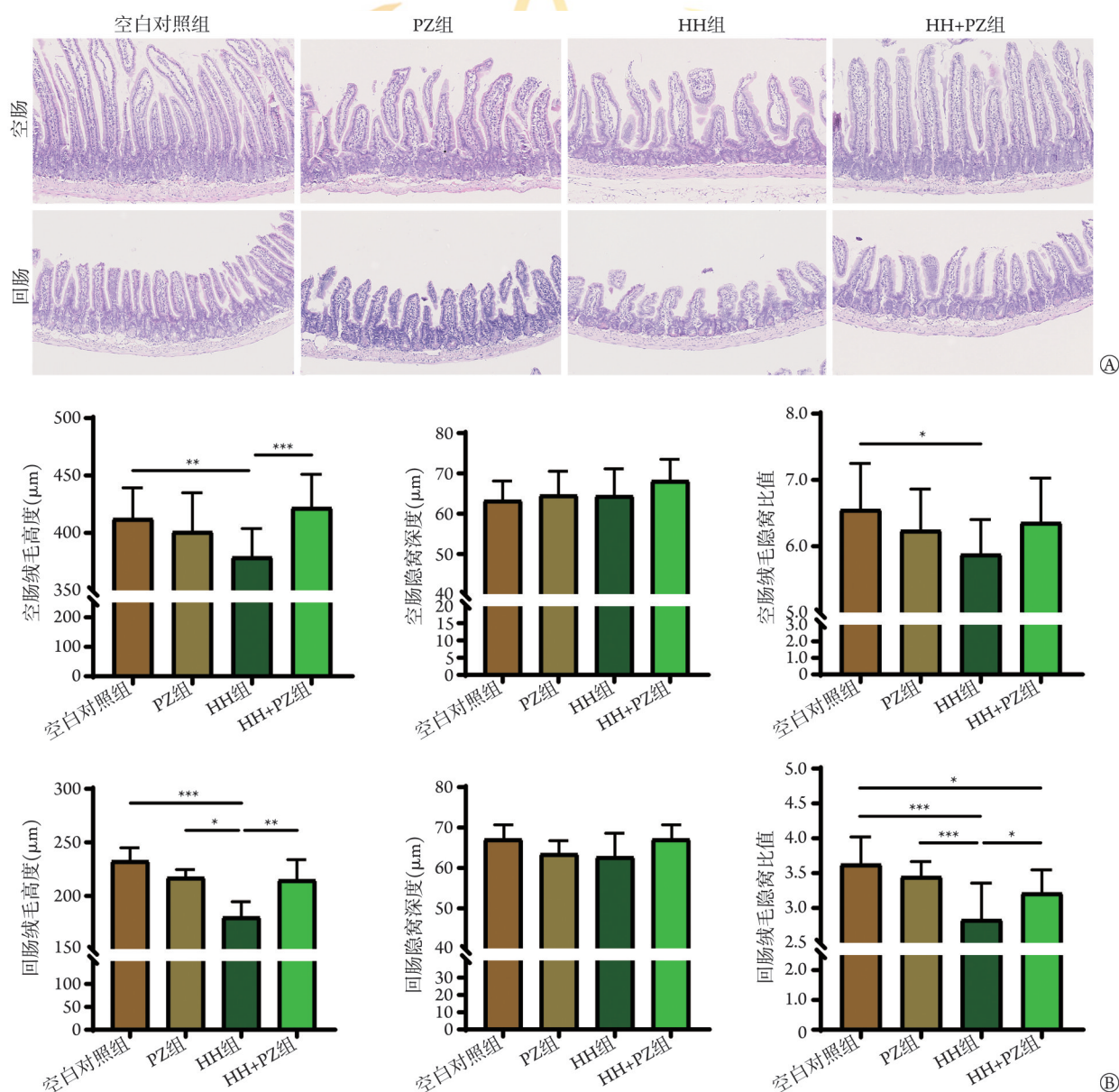


图3 低压低氧暴露及药物处理对小鼠小肠绒毛的影响($n=8$)

Fig.3 Effects of hypobaric hypoxia exposure and drug treatment on small intestinal villi in mice ($n=8$)

A. HE染色观察各组小鼠空肠、回肠绒毛形态($\times 200$); B. 各组小鼠空肠和回肠绒毛高度、隐窝深度及绒毛隐窝比值统计结果。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。HH. 低压低氧; PZ. 聚普瑞锌

压低氧暴露后小鼠血清LPS、D-LA水平明显升高, 而聚普瑞锌干预后两者水平较HH组明显降低($P < 0.05$, 图4C), 提示低压低氧暴露可导致肠屏障功能损伤, 使肠道通透性增加, 而聚普瑞锌可上调紧密连接蛋白表达, 改善肠道屏障功能。与空白对照组相比, PZ组小鼠血清IL-6、GPX水平无明显变化($P > 0.05$), MDA水平略降低, 但差异无统计学意义($P >$

0.05); 与PZ组相比, HH组小鼠血清IL-6、MDA水平升高, GPX水平下降($P < 0.05$); 聚普瑞锌处理后IL-6、MDA水平降低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$), 而GPX水平可明显回升($P < 0.05$, 图4C)。前述结果提示低压低氧暴露后小鼠屏障功能破坏, 出现炎症损伤, 而聚普瑞锌处理可提高保护因子GPX水平, 减轻炎症损伤。

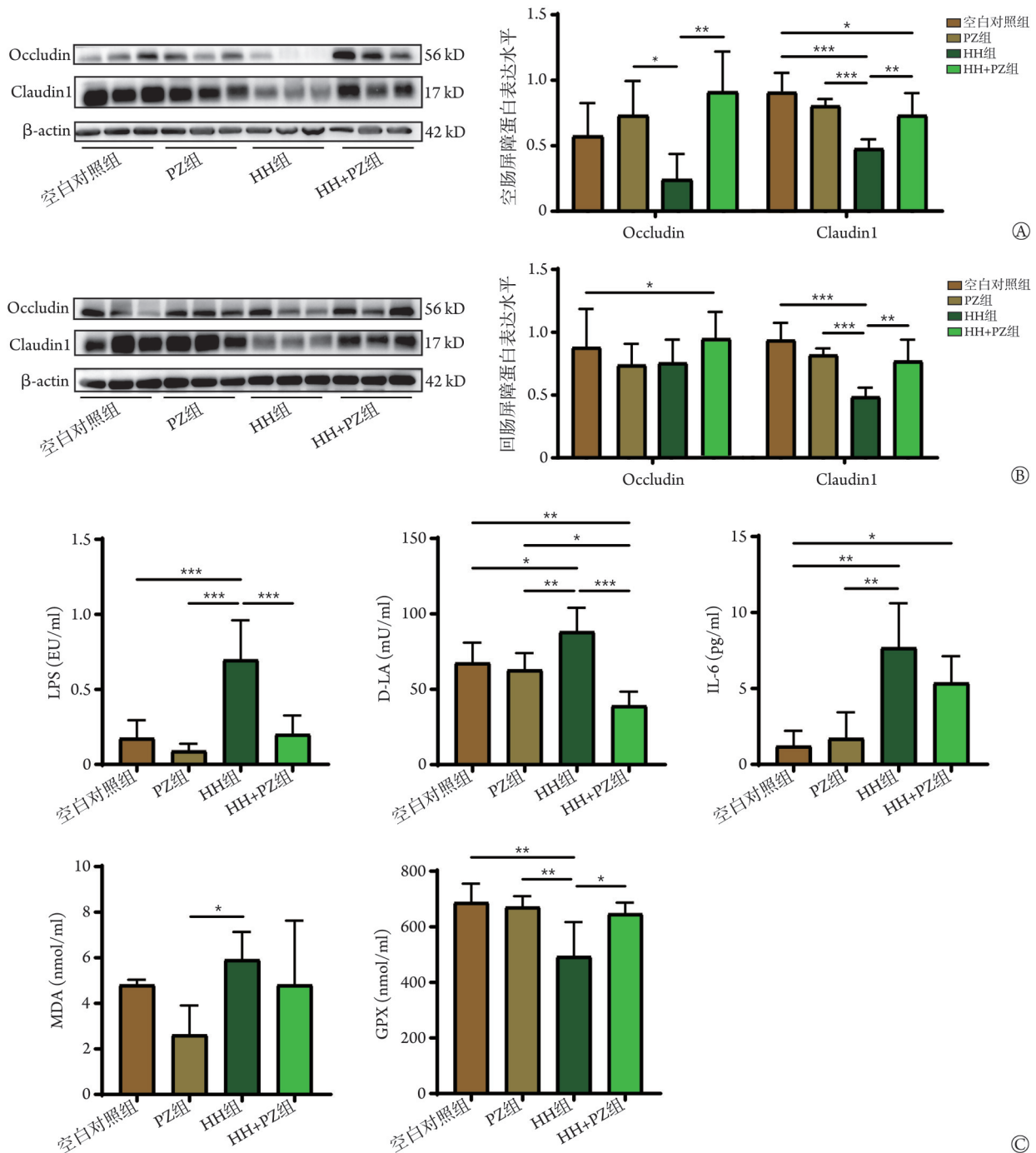


图4 低压低氧暴露及药物处理对小鼠小肠屏障功能的影响($n=8$)

Fig.4 Effects of hypobaric hypoxia exposure and drug treatment on small intestinal barrier function in mice ($n=8$)

A、B. 各组小鼠空肠屏障、回肠屏障的蛋白表达情况(Western blotting); C. 各组小鼠血清脂多糖(LPS)、D-乳酸(D-LA)、白细胞介素(IL-6)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)水平。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。HH. 低压低氧; PZ. 聚普瑞锌; Occludin. 闭口蛋白; Claudin1. 紧密连接蛋白1

2.4 聚普瑞锌对低压低氧暴露小鼠小肠黏膜细胞的影响 与空白对照组相比, PZ组小鼠小肠 OLFM4⁺肠道干细胞、PCNA⁺肠道增殖活性细胞、TUNEL⁺凋亡细胞占比无明显变化($P>0.05$); 而低压低氧暴露后小鼠小肠 OLFM4⁺肠道干细胞、PCNA⁺肠道增殖活性细胞占比降低, TUNEL⁺凋亡细胞占比明显增加($P<0.05$); 聚普瑞锌处理后小鼠小肠 OLFM4⁺肠道干细胞、PCNA⁺肠道增殖活性细胞占比增加, TUNEL⁺凋亡细胞占比降低($P<0.05$, 图5-6), 提示聚普瑞锌可能通过维持肠道干细胞数量, 促进肠道细胞增殖活性、抑制凋亡细胞, 发挥保护肠黏膜作用。此外, 免疫荧光染色结果显示, 与空白对照组相比, PZ组小鼠空肠潘氏细胞占比升高($P<0.05$), 但空肠潘氏细胞占比无明显变化($P>0.05$), 而低压低氧暴露后小鼠

小肠潘氏细胞占比降低($P<0.05$), 聚普瑞锌处理后小鼠空肠潘氏细胞占比无明显改变($P>0.05$), 而回肠潘氏细胞占比明显升高($P<0.05$, 图6), 提示聚普瑞锌可能通过影响潘氏细胞数量, 间接支持了干细胞的存活与功能, 从而改善低压低氧暴露下小鼠小肠干细胞活性及增殖能力。

3 讨论

我国拥有广泛的高原地区, 研究低压低氧状态下小肠黏膜损伤直接关系到急进高原人群的健康保障及相关疾病的防治。本研究发现, 聚普瑞锌干预能够部分逆转小鼠小肠绒毛萎缩、屏障功能受损、肠道干细胞及潘氏细胞占比下降, 揭示了聚普瑞锌对于低压低氧暴露下小肠黏膜损伤的保护作用, 为

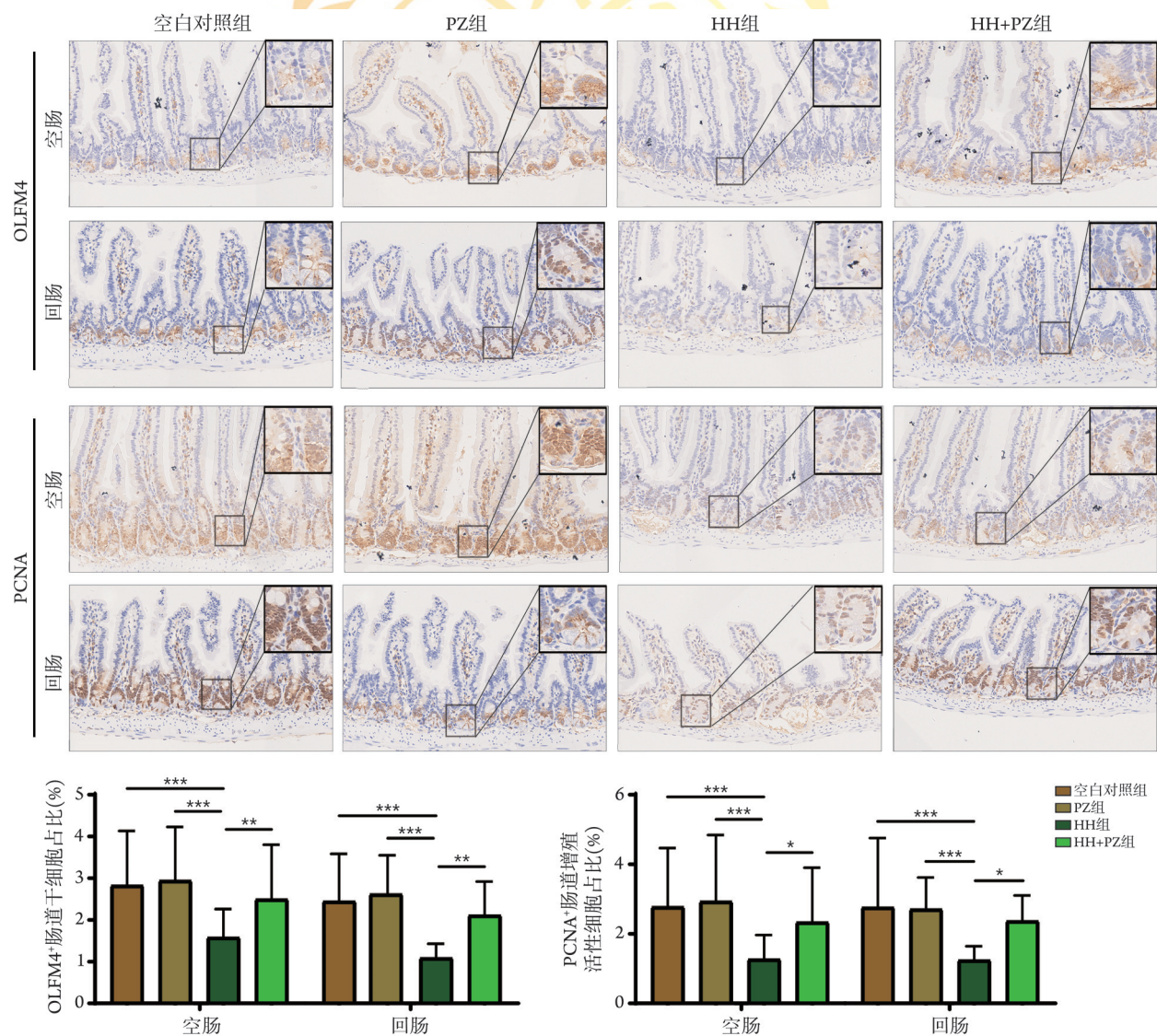


图5 低压低氧暴露及药物处理对小鼠肠道细胞增殖活性的影响($n=8$)

Fig.5 Effects of hypobaric hypoxia exposure and drug treatment on intestinal cell proliferative activity in mice ($n=8$)

免疫组化染色检测小鼠空肠、回肠组织中的 OLFM4⁺肠道干细胞及 PCNA⁺肠道增殖活性细胞($\times 400$), 方框区域放大图见右上角($\times 800$), 阳性细胞核呈棕色表达。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。HH. 低压低氧; PZ. 聚普瑞锌

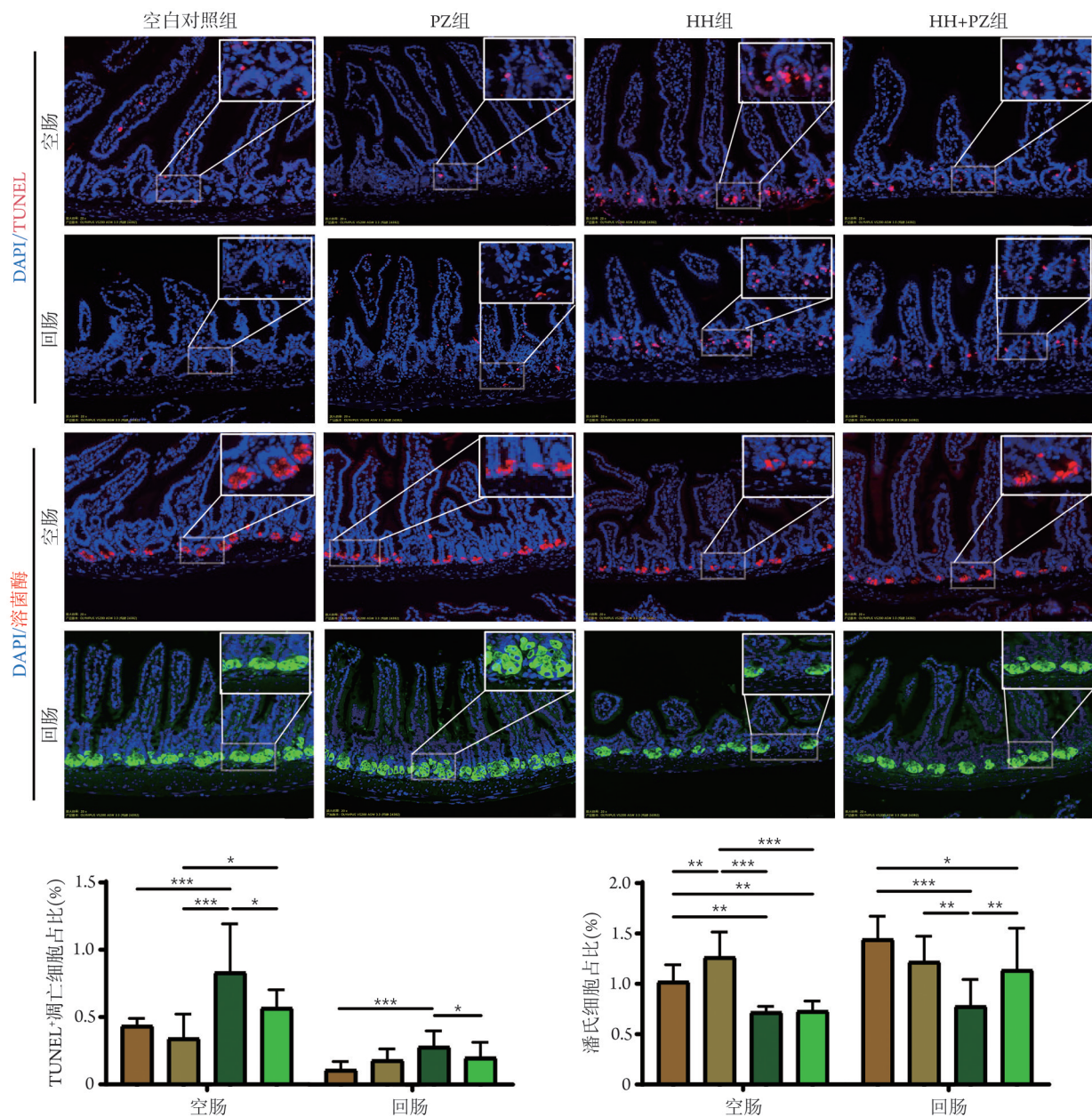


图6 低压低氧暴露及药物处理对小鼠小肠各类型细胞数量影响(n=8)

Fig.6 Effects of hypobaric hypoxia exposure and drug treatment on the numbers of various cell types in the mouse small intestine (n=8)

小鼠空肠、回肠凋亡细胞TUNEL染色和潘氏细胞免疫荧光染色结果($\times 400$),方框区域放大图见右上角($\times 800$). $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$.HH.低压低氧;PZ.聚普瑞锌

其应用于高原等相关肠道损伤的防护提供了重要的实验依据。

肠道黏膜代谢极其旺盛,且血管构型特殊,导致该区域内细胞在低压低氧暴露中最先出现损伤和脱落^[10-11]。缺氧可直接导致线粒体功能障碍,氧化磷酸化过程受阻,腺苷酸核酸三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)生成锐减,无法满足细胞存活和更新的基本需求,促使细胞增殖减少、凋亡增加,进而引发绒毛萎缩。Tambe等^[17]发现,在5-氟尿嘧啶(5-FU)诱导的肠道损伤模型中,可见线粒体出现肿胀退化,伴有嵴解体等线粒体结构和功能障碍表

现,进而导致肠道绒毛萎缩。Sun等^[18]发现,在败血症动物模型中,缺血缺氧可导致内质网应激激活,进而激活炎症损伤反应,造成肠道屏障功能损伤和肠道细胞凋亡增多。Stupina等^[19]发现,急性低压低氧动物模型中亦可见空肠黏膜上皮细胞线粒体肿胀、内质网扩张、超微结构排列紊乱,这些超微结构的改变共同导致上皮细胞能量代谢衰竭和凋亡,是绒毛萎缩的重要原因。锌元素已被证实能促进肠道上皮细胞增殖和修复,改善绒毛萎缩^[12]。Song等^[20]发现,补充锌制剂可通过抑制肠上皮细胞凋亡,促进肠上皮细胞增殖、黏膜屏障恢复。本研究以绒毛隐

窝比值作为评估肠绒毛吸收能力的指标^[21-23], 结果显示, 聚普瑞锌明显改善了低压低氧暴露导致的小肠绒毛萎缩、脱落及绒毛隐窝比值; 还可抑制低压低氧暴露下小肠黏膜细胞凋亡, 提示聚普瑞锌对于低压低氧暴露下小肠黏膜绒毛具有保护作用。

紧密连接是肠道上皮屏障的结构基础, 在维持肠黏膜屏障功能方面发挥重要作用。紧密连接主要由紧密连接蛋白闭锁小带蛋白(zonula occludens, ZO)、Occludin、Claudins等组成, Wang等^[24]发现, 高原4000 m环境缺氧4周时紧密连接蛋白(如ZO-1、Occludin)表达水平降低, 且其表达下调是低压低氧下小肠损伤的核心环节。既往有研究表明, 肠道中锌可改善屏障功能, 锌缺乏可引起肠道屏障破坏, 肠道通透性增加, 最终导致内毒素血症和全身性炎症反应^[25-27], 其机制可能在于锌的缺乏导致与蛋白结合的锌释放以提高细胞内游离锌浓度, 从而导致紧密连接蛋白分解, 引起肠黏膜屏障功能障碍。Shao等^[28]发现, 锌可通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路增加肠上皮细胞紧密连接蛋白ZO-1的表达及分布, 从而维持肠黏膜屏障的完整性。本研究发现, 聚普瑞锌上调了紧密连接蛋白(Occludin、Claudin1)的表达, 并降低了血清中D-LA和LPS水平, 同时提高氧化应激保护因子GPX水平, 表明聚普瑞锌有效恢复了低压低氧暴露下小鼠小肠屏障功能, 并减轻炎症反应。这与该药物在辐射、药物性肠损伤模型中的报道一致^[13-14], 说明稳定紧密连接可能是其消化道保护的共性机制。

肠道损伤的恢复不仅依赖于上皮细胞的紧密连接, 更取决于隐窝底部肠道干细胞的功能。隐窝中存在的多种细胞及其分泌的生长因子、细胞因子和细胞外基质分子构成了“干细胞微环境”, 为肠道干细胞增殖和分化过程提供了必要的支持, 以维持肠道上皮更新与修复^[29]。在低压低氧环境中, 肠道干细胞及潘氏细胞的分化和存活受到影响, 肠道黏膜修复能力受损, 进一步加重黏膜损伤。Uckele等^[30]的研究表明, 低氧条件下, 回肠类器官肠道干细胞的增殖受到抑制。而Lan等^[31]的研究证实, 缺氧状态能显著改变小肠类器官的细胞谱系分化并削弱肠道干细胞的功能。锌元素同样被证实在肠道干细胞调控中发挥作用, 如Amcheslavsky等^[32]研究证实, 锌指蛋白是促进果蝇肠道干细胞分化的重要因素; 敲除锌指蛋白编码基因可抑制果蝇肠道干细胞的分化能力, 并破坏其微环境平衡。Ohashi等^[33]的研究显示, 敲除肠道隐窝中高表达的锌调控转运蛋白7可

引发潘氏细胞功能严重衰退, 并进一步导致肠道干细胞发生凋亡。值得注意的是, 补充锌元素被证实能增强肠道干细胞的增殖能力, 促进肠吸收细胞、杯状细胞及肠内分泌细胞数量的增加, 从而改善肠上皮的形态结构^[34-35]。本研究检测小肠干细胞微环境中的各类细胞数量以评估肠道细胞更新修复能力^[36-38], 结果发现聚普瑞锌增加了OLFM4⁺肠道干细胞及潘氏细胞占比, 增强了细胞增殖活性, 提示聚普瑞锌可能通过调控肠道干细胞, 促进上皮修复与再生, 进而增强细胞间连接的协同方式, 全面恢复肠道屏障功能。潘氏细胞作为肠道干细胞微环境的关键组成部分, 其数量的回升提示聚普瑞锌可能通过改善干细胞“巢”的功能, 间接支持了干细胞的存活与功能。这一发现将聚普瑞锌的保护作用从“屏障加固”提升到了“促进上皮细胞再生”的更高维度, 为其在各类肠道损伤模型中的显著保护效果提供了更深的阐释。

本研究尚存在如下局限: 首先, 未能阐明聚普瑞锌直接影响肠道黏膜细胞的具体上游分子信号通路, 聚普瑞锌已知的抗氧化和诱导热休克蛋白的特性^[30]是否在此模型中发挥作用, 有待深入探究。其次, 高原低压低氧环境对人体的影响更为复杂, 本研究动物模型实验的结论外推至人体还有一定距离, 有待进一步探索。未来的工作将更聚焦于机制的深化及临床转化策略的研究, 为最终的临床转化奠定基础。

综上所述, 本研究发现, 聚普瑞锌能有效减轻低压低氧环境引起的小鼠小肠黏膜损伤, 其保护机制在于聚普瑞锌通过激活小肠干细胞, 促进小肠黏膜上皮细胞增殖、抑制凋亡, 从而加速上皮修复, 并提高紧密连接蛋白水平, 实现小肠屏障功能的改善。该研究结果为聚普瑞锌作为防治高原肠道损伤的潜在药物提供了坚实的临床前证据, 并指明了其作用于肠道干细胞这一新的机制方向。

【参考文献】

- [1] Wu TY, Ding SQ, Liu JL, et al. High-altitude gastrointestinal bleeding: an observation in Qinghai-Tibetan railroad construction workers on Mountain Tanggula[J]. World J. Gastroenterol, 2007, 13(5): 774-780.
- [2] Fruehauf H, Vavricka SR, Lutz TA, et al. Evaluation of acute mountain sickness by unsedated transnasal esophagogastroduodenoscopy at high altitude[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(10): 2218-2225.
- [3] 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 Radical Biol Med, 2024, 212: 505-519.

- [4] Wang D, Zhang H, Liao X, *et al.* Oral administration of Robinia pseudoacacia L. flower exosome-like nanoparticles attenuates gastric and small intestinal mucosal ferroptosis caused by hypoxia through inhibiting HIF-1 α - and HIF-2 α -mediated lipid peroxidation[J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2024, 22(1): 479.
- [5] Mishra KP, Chanda S, Ganju L, *et al.* Effect of synbiotics on amelioration of intestinal inflammation under hypobaric hypoxia [J]. *High Alt Med Biol*, 2021, 22(1): 32-44.
- [6] Dou X, Zhang B, Qiao L, *et al.* Biogenic selenium nanoparticles synthesized by *Lactobacillus casei* ATCC 393 Alleviate acute hypobaric hypoxia-induced intestinal barrier dysfunction in C57BL/6 mice[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(9): 4484-4496.
- [7] Niu Y, Zhao T, Liu Z, *et al.* Brassica rapa L. crude polysaccharide mediated synbiotic fermented whey beverage ameliorates hypobaric hypoxia induced intestinal damage[J]. *Food Funct*, 2024, 15(24): 11975-11989.
- [8] Karl JP, Fagnant HS, Radcliffe PN, *et al.* Gut microbiota-targeted dietary supplementation with fermentable fibers and polyphenols prevents hypobaric hypoxia-induced increases in intestinal permeability[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2025, 329(3): R378-R399.
- [9] Tuerxuntayi A, Shi W, Shi T, *et al.* Paeoniflorin attenuates ASA-induced enteropathy in simulated high-altitude hypoxia in rats by regulating intestinal inflammation, intestinal barrier, and intestinal flora[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2026, 506: 117641.
- [10] Xue S, Shi W, Shi T, *et al.* Resveratrol attenuates non-steroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal injury in rats in a high-altitude hypoxic environment by modulating the TLR4/NF- κ B/I κ B pathway and gut microbiota composition[J]. *PLoS One*, 2024, 19(8): e0305233.
- [11] Zhang F, Deng Z, Li W, *et al.* Activation of autophagy in rats with plateau stress-induced intestinal failure[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1816-1821.
- [12] Mahmood A, FitzGerald AJ, Marchbank T, *et al.* Zinc carnosine, a health food supplement that stabilises small bowel integrity and stimulates gut repair processes[J]. *Gut*, 2007, 56(2): 168-175.
- [13] Cai C, Zheng Y, Sun B, *et al.* Zinc alleviates gut barrier dysfunction by promoting the methylation of Akt[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(33): e08280.
- [14] Chang Y, Wang K, Liu G, *et al.* Zinc glycine chelate ameliorates DSS-induced intestinal barrier dysfunction via attenuating TLR4/NF- κ B pathway in meat ducks[J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2024, 15(1): 5.
- [15] Omatsu T, Naito Y, Handa O, *et al.* Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury[J]. *J Gastroenterol*, 2010, 45(7): 692-702.
- [16] Suzuki H, Fujiwara M, Kodama H, *et al.* Protective effect of polaprezinc and hyperbaric oxygen therapy on radiation-induced small intestinal damage in mice[J]. *In Vivo*, 2022, 36(5): 2218-2223.
- [17] Tambe PK, Qsee HS, Bharati S. Mito-TEMPO mitigates 5-fluorouracil-induced intestinal injury via attenuating mitochondrial oxidative stress, inflammation, and apoptosis: an *in vivo* study[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 2091-2102.
- [18] Sun SL, Duan ZH, Wang XY, *et al.* Neutrophil extracellular traps impair intestinal barrier functions in sepsis by regulating TLR9-mediated endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 606.
- [19] Stupina AS, Kvitnitskaia-Ryzhova TIu, Mezhiborskaia NA, *et al.* Age-related ultrastructural characteristics of various cells in acute hypoxia[J]. *Arkh Anat Gistol Embriol*, 1989, 97(12): 25-31.
- [20] Song ZH, Ke YL, Xiao K, *et al.* Diosmectite-zinc oxide composite improves intestinal barrier restoration and modulates TGF- β 1, ERK1/2, and Akt in piglets after acetic acid challenge[J]. *J Anim Sci*, 2015, 93(4): 1599-1607.
- [21] Taylor SR, Ramsamooj S, Liang RJ, *et al.* Dietary fructose improves intestinal cell survival and nutrient absorption[J]. *Nature*, 2021, 597(7875): 263-267.
- [22] Li C, Sun Y, He T, *et al.* Synergistic effect of lactoferrin and osteopontin on intestinal barrier injury[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 7): 127416.
- [23] Solis de los Santos F, Farnell MB, Téllez G, *et al.* Effect of prebiotic on gut development and ascites incidence of broilers reared in a hypoxic environment[J]. *Poult Sci*, 2005, 84(7): 1092-1100.
- [24] Wang Y H, Shi Y, Li W H, *et al.* Gut microbiota imbalance mediates intestinal barrier damage in high-altitude exposed mice[J]. *FEBS*, 2022, 289(16): 4850-4868.
- [25] Skalny AV, Skalnaya MG, Grabeklis AR, *et al.* Zinc deficiency as a mediator of toxic effects of alcohol abuse[J]. *Eur J Nutr*, 2018, 57(7): 2313-2322.
- [26] Hu X, Wang R, Kille P, Maret W, *et al.* Zinc amino acid chelate and the aryl hydrocarbon receptor (AHR) cooperate in improving the barrier function of a Caco-2 cell intestinal epithelium[J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 141: 109909.
- [27] Kido T, Yanagisawa H, Suka M. Zinc deficiency reduces intestinal secretory immunoglobulin A and induces inflammatory responses via the gut-liver axis[J]. *Immunology*, 2025, 174(3): 363-373.
- [28] Shao Y, Wolf PG, Guo S, *et al.* Zinc enhances intestinal epithelial barrier function through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in Caco-2 cells[J]. *Nutr Biochem*, 2017, 43: 18-26.
- [29] Yeung TM, Chia LA, Kosinski CM, *et al.* Regulation of self-renewal and differentiation by the intestinal stem cell niche[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(15): 2513-2523.
- [30] Uckelely ZM, Kee C, Ramirez C, *et al.* Hypoxia affects stem cell fate in patient-derived ileum enteroids in a HIF-1 α -dependent manner [J]. *Cells*, 2025, 15(1): 31.
- [31] Lan X, Qiu P, Mou C. Hypoxia impacts small intestinal organoid stemness and differentiation[J]. *bioRxiv*. <http://dx.doi.org/10.1101/2023.12.30.573689>.
- [32] Amcheslavsky A, Nie Y, Li Q, *et al.* Gene expression profiling identifies the zinc-finger protein Charlatan as a regulator of intestinal stem cells in *Drosophila*[J]. *Development*, 2014, 141(13): 2621-2632.
- [33] Ohashi W, Kimura S, Iwanaga T, *et al.* Zinc transporter SLC39A7/ZIP7 promotes intestinal epithelial self-renewal by resolving ER stress[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(10): e1006349.
- [34] Blanchard RK, Cousins RJ. Differential display of intestinal mRNAs regulated by dietary zinc[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(14): 6863-6868.
- [35] Duff M, Ettarh R. Crypt cell production rate in the small intestine of the zinc-supplemented mouse[J]. *Cells Tissues Organs*, 2002, 172(1): 21-28.
- [36] Vereecke L, Beyaert R, van Loo G. Enterocyte death and intestinal

- barrier maintenance in homeostasis and disease[J]. Trends Mol Med, 2011, 17(10): 584-593.
- [37] Ose T, Kadowaki Y, Fukuhara H, *et al.* Reg I-knockout mice reveal its role in regulation of cell growth that is required in generation and maintenance of the villous structure of small intestine[J]. Oncogene, 2007, 26(3): 349-359.
- [38] Meng F, Zhu S, Gong M, *et al.* Heat shock protein 70 is involved in polaprezinc driven cell protection against Helicobacter pylori-induced injury[J]. Int J Med Microbiol, 2023, 313(3): 151582.

(责任编辑: 纪方方)



解放军医学杂志®