

HIF通路及肠道菌群在CMS中的研究

万玛草¹, 杨山卓玛², 韩冰³, 石丽霞^{1*}

(1. 联勤保障部队第九四〇医院, 甘肃兰州 730000; 2. 青海省藏医院, 青海西宁 810000;
3. 西北民族大学医学部, 甘肃兰州 730000)

摘要:慢性高原病(Chronic Mountain Sickness, CMS)是长期高海拔低氧暴露后发生的一种临床综合征,以红细胞过度增多为核心病理特征。研究表明,其发病机制与缺氧诱导因子(Hypoxia-Inducible Factor, HIF)通路异常激活及肠道菌群稳态失调密切相关:HIF-1 α 与HIF-2 α 的差异化调控导致促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)过表达和血管重塑,肠道菌群及其代谢产物紊乱加剧低氧适应障碍。临床研究显示,HIF-2 α 特异性抑制剂可降低CMS患者血红蛋白,益生菌、粪菌移植及饮食干预通过恢复菌群稳态、增加短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs),间接抑制HIF通路活性,展现协同治疗潜力。本文对HIF通路与肠道菌群在CMS发病中的交互机制及最新治疗研究进展进行综述,以期对CMS的精准治疗提供理论依据和临床转化方向。

关键词:慢性高原病;低氧诱导因子;肠道菌群;HIF通路;菌群稳态;治疗机制;临床研究

中图分类号:R599.9

文献标志码:A

文章编号:2095-4271(2026)05-0533-08

HIF pathway and gut microbiota in CMS

Wan Macao¹, Yang Shanzhuoma², Han Bing³, Shi Lixia^{1*}

(1. The 940th Hospital of Joint Logistic Support Force, PLA, Lanzhou 730000, China; 2. Qinghai Tibetan Hospital, Xining 810000, China; 3. Medical Department, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Chronic mountain sickness (CMS) is a clinical syndrome that develops following prolonged exposure to high-altitude hypoxia, with excessive erythrocytosis as its central pathological feature. Studies have demonstrated that its pathogenesis is closely associated with aberrant activation of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway and disruption of gut microbiota homeostasis. Differential regulation of HIF-1 α and HIF-2 α leads to overexpression of erythropoietin (EPO) and vascular remodeling, while dysbiosis of the gut microbiota and its metabolites further aggravates impaired adaptation to hypoxia. Clinical studies have shown that HIF-2 α -specific inhibitors can reduce hemoglobin levels in patients with CMS. In addition, probiotics, fecal microbiota transplantation, and dietary interventions restore microbial homeostasis and increase the production of short-chain fatty acids (SCFAs), thereby indirectly suppressing HIF pathway activity and exhibiting potential for synergistic therapeutic effects. This review summarized the interactive mechanisms between the HIF pathway and gut microbiota in the pathogenesis of CMS, as well as recent advances in therapeutic research, with the aim of providing a theoretical basis and directions for the clinical translation of precision therapies for CMS.

Keywords: chronic mountain sickness; hypoxia-inducible factor; gut microbiota; HIF pathway; gut microbiota homeostasis; treatment mechanism; clinical research

收稿日期:2026-05-11

*通信作者, E-mail: 327043790@qq.com

引用格式: 万玛草, 杨山卓玛, 韩冰, 等. HIF通路及肠道菌群在CMS中的研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2026, 52(5): 533-540.

Wan Macao, Yang Shanzhuoma, Han Bing, et al. HIF pathway and gut microbiota in CMS [J]. Journal of Southwest Minzu University (Natural Science Edition), 2026, 52(5): 533-540.

慢性高原病(Chronic mountain sickness, CMS),又称蒙赫氏病,是长期居住于高海拔地区人群中发生的一类慢性低氧适应不良综合征^[1],对高原居住人群的健康有较大影响。其临床表现以红细胞过度增多(Excessive erythrocytosis, EE)、低氧血症、睡眠障碍及不同程度的神经认知功能受损为主^[1, 2]。同时, EE也是CMS诊断和疾病严重程度评估的核心指标^[1, 2]。低氧诱导因子(Hypoxia-inducible factor, HIF)是细胞内部的“低氧感应开关”。当身体进入缺氧状态(如高原环境),它会迅速从“关闭”切换至“开启”,调动一系列适应低氧的基因,指挥机体“全面备战”。HIF下游涉及促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)表达、血管生成、能量代谢以及铁代谢等多个环节,在CMS发生中起重要作用^[3, 4]。此外,肠道菌群作为宿主与环境交互的桥梁,其组成和功能在低氧环境下明显改变,可通过调控免疫反应、能量代谢及肠屏障完整性等方式影响CMS进程^[5, 6]。值得注意的是,HIF通路和肠道菌群可能存在双向相互作用:一方面,参与低氧条件下的红细胞生成、铁代谢、血管反应和肠屏障调控;另一方面,肠道菌群及其代谢产物,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸和色氨酸代谢物可

影响炎症状态、上皮屏障功能和局部氧代谢环境。然而,相关研究尚少。本文综述HIF通路和肠道菌群在CMS及低氧适应异常中的研究进展,并探讨靶向HIF及调控菌群的潜在治疗价值与局限。

1 HIF通路在慢性高原病中的调控网络与亚型特异性机制

1.1 HIF的分子组成与低氧应答机制

慢性低氧暴露是CMS发生的基础,其最突出的血液学特征是EE,导致血液黏滞度升高和微循环障碍^[7]。HIF通路是细胞感知低氧的核心分子系统,由氧敏感的 α 亚基(HIF-1 α /2 α /3 α)和结构中的 β 亚基构成^[8, 9]。常氧下,脯氨酰羟化酶(Prolyl hydroxylase domain proteins, PHD)羟基化HIF- α ,使其被希佩尔-林道(von Hippel-Lindau, VHL)识别并降解^[10-12];低氧时,HIF- α 稳定积累,转位至细胞核,与HIF- β 二聚化后结合低氧反应元件,启动下游靶基因转录^[13]。主要靶基因功能分类见表1,包括EPO、VEGF、GLUT1、LDHA及铁代谢相关分子,此外HO-1、iNOS、非编码RNA及m⁶A修饰参与氧化应激和低氧应答调控^[13-16]。值得注意的是,这些调控网络证据主要来自实验室研究,需结合临床研究验证。

表1 HIF通路下游靶基因及调控相关分子

Table 1 HIF pathway downstream target genes and regulatory molecules

类别	分子/基因	主要作用/说明	参考文献
经典靶基因	EPO	促进红系祖细胞增殖分化,驱动红细胞生成	[14]
	VEGF	促血管生成	[13, 14]
	GLUT1	葡萄糖转运,增强糖酵解	[14]
	LDHA	乳酸脱氢酶,促进糖酵解	[14]
	铁代谢相关分子	维持铁稳态,为红细胞生成供铁	[14]
氧化应激与炎症相关分子	HO-1, iNOS	参与氧化应激/炎症调控	[13]
HIF通路调控因子	miR-155, lincRNA-p21	非编码RNA,参与HIF通路基因调控	[15]
	m ⁶ A修饰	RNA表观修饰,参与低氧应答调控	[16]

1.2 HIF-1 α 与HIF-2 α 的差异及“HIF开关”

细胞及动物研究显示,HIF-1 α 与HIF-2 α 在组织分布、低氧应答时相和靶基因偏向上存在显著差异(表2)。HIF-1 α 可在低氧早期升高,随后逐渐下降;HIF-2 α 则在较长时间低氧暴露后维持较高水平。这种由HIF-1 α

主导向HIF-2 α 主导转变的现象被称为“HIF开关”^[9]。

在CMS病理状态下,HIF-2 α 过度激活驱动红细胞生成,而HIF-1 α 不足削弱抗氧化防御,加剧氧化应激和炎症^[18, 19]。简言之,HIF-2 α 过高导致红细胞生成失控,HIF-1 α 过低削弱了机体抵抗氧化应激和炎症

的能力,两者共同作用加速了 CMS 的病情进展. 需要注意的是,“HIF 开关”概念及失衡框架尚未在 CMS 患者体内完全证实,更合理的理解是:该机制为解释慢性低氧状态下 HIF-2 α 为何更直接参与红细胞生成提供了理论依据,但其是否在 CMS 患者中以相同方式发生,仍需进一步验证.

表 2 HIF-1 α 与 HIF-2 α 的特征对比
Table 2 Comparison of characteristics between HIF-1 α and HIF-2 α

特征	HIF-1 α	HIF-2 α
组织分布	广泛	肾、肝、内皮、造血细胞 ^[9, 17]
低氧应答时相	急性早期升高,随后下降	慢性长期维持较高水平 ^[9]
主要功能	糖酵解重编程、代谢适应、血管调控	EPO 表达、红细胞生成、铁代谢
在 CMS 中的病理意义	代谢紊乱、氧化应激、炎症	红细胞过度增殖

2 肠道菌群稳态在低氧适应与 CMS 发病中的角色

研究显示,高海拔低氧暴露可显著改变肠道菌群的组成与多样性,主要表现见表 3. 人群研究也证实,移居高原 2~4 周内菌群即显著改变,且失调程度与 CMS 患者的血红蛋白(Hemoglobin, Hb)水平和肺动脉压正相关^[20],进入高原仅 4 天便趋近于高原当地人

群^[20],返回平原 3 个月仍未完全恢复^[21]. 由此可见,肠道微生物研究为 CMS 研究提供了良好的思路,在以后的研究中,如经历多人群,长队列的积累,或可探索肠道微生物成为 CMS 治疗及预防的良好靶点.

进一步研究发现,在低氧环境下,肠道微生物是通过其次生代谢物对机体局部及整体的炎症环境起到调控作用的(表 4). 这为后续的微生态治疗提供了更具体的靶点及启发.

表 3 低氧暴露下肠道菌群的主要变化
Table 3 Major changes in gut microbiota under hypoxic exposure

菌群/指标	变化方向	相关证据 (动物/人群)
α 多样性()	↓	[22, 23]
厚壁菌门/拟杆菌门比值	↓	[22, 23]
产 SCFAs 菌(罗斯氏菌属)	↓	[22, 24, 25]
阿克曼菌属、普雷沃氏菌属	↑	[22, 26]
大肠杆菌、梭菌属	↑	[27-29]
瘤胃菌科、理研菌科 ^a (第 15 天)	变化显著	[24]

注:a:文献发现在模拟海拔 5 500 米的大鼠模型中,瘤胃菌科和理研菌科等菌群在低氧第 15 天变化最明显^[24]

表 4 三类关键菌群代谢产物在低氧应答中的作用
Table 4 Roles of three key categories of gut microbiota metabolites in the hypoxic response

代谢物类别	代表分子	主要作用机制	低氧/CMS 中的变化	参考文献 ^b
SCFAs	乙酸、丙酸、丁酸	激活 GPR、抑制 HDAC, 抗炎、维持肠屏障	产 SCFAs 菌 ↓, SCFAs ↓, 削弱保护作用	[22, 24, 25, 30]
胆汁酸	脱氧胆酸、石胆酸	激活 FXR/TGR5, 调控糖脂代谢	CMS 患者胆汁酸谱异常,与 HIF 活性相关	[25, 31-33]
色氨酸代谢物	犬尿氨酸、吲哚类	激活 AhR, 调控免疫; 犬尿氨酸途径促炎	低氧使代谢偏向犬尿氨酸,吲哚类 ↓	[25, 34-36]

注:^b:其中,表中文献[25, 31-33]来自 CMS 患者研究,而其余文献为动物实验或细胞实验

进一步地,通过动物实验 CMS 病理研究发现,低氧暴露可直接破坏肠上皮细胞间紧密连接蛋白(如 occludin、claudin-1)的表达与分布,使肠黏膜通透性增加^[37],导致细菌产物(如脂多糖 LPS)易位进入体循环^[38, 39]. 与此同时,低氧环境促进如大肠杆菌等促炎菌的增殖^[40, 41],从而产生更多的 LPS. 易位入血的 LPS 被免疫细胞表面的 TLR4 识别,触发下游炎症级联反应,释放 TNF- α 、IL-6 等促炎细胞因子^[42-44]. 这些因子不仅加剧全身性炎症,还直接作用于肺血管和骨髓,进一步加重 CMS 的肺动脉高压和红细胞过度生成. 同时,临床研究也表明了由低氧、菌群、肠屏障损伤及炎症构成的这个“恶性循环”,深刻影响着 CMS 的发生与发展^[45, 46],这表明,靶向肠道菌群、修复肠屏障功能,或可成为干预 CMS 炎症状态和延缓疾病进展的有效新策略^[47].

3 HIF 通路 与 肠道 菌群 稳态 的 交互 机制

HIF 通路 与 肠道 菌群 不仅 在 CMS 的 发生 发展 中 各自 发挥 作用,且 它们 之 间 存在 着 双向 调控 关系. 首先,肠道 菌群 代谢 产物 是 调控 HIF 活性 的 重要 介质. SCFAs, 尤其是 丁酸 可 通过 促进 HIF-1 α 降解 及 增强 PHD2 介导 的 羟基化 过程,从 整体 上 抑制 HIF-1 α 活性,从而 维持 肠道 免疫 稳态^[48];某些 次级 胆汁 酸 可 通过 激活 法尼醇 X 受体 上调 PHD2 表达,促进 HIF-2 α 降解 并 减少 EPO 生成,而 CMS 患者 中 该类 代谢 物 水平 下降,与 HIF-2 α 异常 激活 及 红 细胞 增多 密切 相关^[48];此外,色氨酸 代谢 产物 犬尿氨酸 可 通过 激活 芳香 烃 受体 上调 HIF-1 α 转录,增强 低氧 应答^[49]. 在 菌群 失调 状态 下,这些 代谢 产物 比例 失衡 可 导致 HIF 通路 过度 激活,促进 CMS 相关 炎症 反应 及 血液 学 异常. 其次,HIF 通路 亦 可 反向 调控 肠道 菌群 组成 与 功能.HIF-1 α 通过 调控 抗菌 肽 及 炎症 相关 因子 的 表达,增强 肠 屏障 功能 并 抑制 致病 菌 过度 增殖,从而 维持 菌群 稳态^[50];临床研究 亦 提示,HIF-1 α 水平 与 菌群 失调 及 疾病 活动 度 存在 相关性^[51]. 另一方面,HIF-2 α 通过 调控 肠道 铁 吸收 影响 微生态 结构,其 激活 可 增加 肠腔 铁 含量,促进

铁 依赖 菌 生长 并 加剧 菌群 失衡^[52, 53];抑制 HIF-2 α 则 有助于 恢复 菌群 结构 并 促进 有益 代谢 产物 生成^[54]. 此外,动物 研究 显示,通过 调控 HIF 信号 可 同步 改善 菌群 结构 及 肠 黏膜 屏障 功能^[55, 56]. 最后,联合 靶向 HIF 通路 与 肠道 菌群 在 CMS 治疗 中 展现 出 协同 潜力. 实验 研究 表明,HIF-2 α 抑制剂 联合 益生 菌 干预 较 单一 治疗 可 更 显著 降低 血红蛋白 水平 及 肺 动脉 压力^[57],其 机制 可能 包括 抑制 肠道 铁 吸收 以 限制 致病 菌 生长^[58],以及 通过 增加 SCFAs 生成 进一步 负向 调控 HIF 活性,从而 形成 协同 效应^[59]. 此外,该 策略 有助于 降低 药物 剂量 并 减轻 不良 反应,同时 改善 肠 屏障 功能 与 炎症 状态^[60-62]. 总体而言,HIF 通路 与 肠道 菌群 通过 代谢 调控 与 微生态 重塑 形成 复杂 的 双向 调控 网络,为 CMS 发生 发展 的 机制 提供 了 重要 基础,并为 多靶点 协同 干预 策略 提供 了 理论 依据.

4 挑战 与 展望

尽管 靶向 HIF 通路 及 调控 肠道 菌群 为 CMS 治疗 提供 了 新的 思路,但 相关 策略 从 机制 研究 走向 临床 仍 面临 多重 挑战. 首先,CMS 发病 涉及 HIF 亚型 调控、红 细胞 生成、铁 代谢、肠道 菌群 稳态、屏障 功能 和 炎症 反应 等 多个 环节,因此 未来 研究 需要 明确 关键 病理 节点,以 优化 干预 靶点、治疗 时机 和 个体化 方案. 其次,HIF-2 α 抑制剂 虽 可 纠正 病理性 红 细胞 增多,但 长期 使用 可能 影响 低氧 适应,并 伴随 HIF-1 α 代偿 激活 及 相关 血管、代谢 和 炎症 反应 的 风险^[63-65];耐药 性 仍需 关注,联合 或 优化 用药 方案 可能 缓解 疗效 减弱 的 问题^[66, 67]. 再者,菌群 干预 治疗 受 个体 差异 和 缺乏 统一 标准 限制,需 结合 肠型 特征、代谢 产物 谱 及 多组学 数据,实现 益生 菌、饮食 或 FMT 的 个性化 优化^[58, 68-76]. 此外,多靶点 联合 干预(HIF 通路、铁 代谢 和 肠道 菌群)及 基因、细胞 治疗 为 CMS 提供 了 前沿 策略,但 安全性、递送 效率、长期 可控 性及 脱靶 风险 仍需 系统 评估^[50, 77-88]. 未来 转化 研究 应 以 明确 安全性 和 可控 性 为 前提,发展 可逆、可 监测、可 分层 应用 的 干预 策略,以 实现 CMS 治疗 的 精准化 与 长期 管理.

5 结论

CMS发病机制的研究已从单一低氧反应扩展到HIF通路及肠道菌群双向调控的网络.HIF-2 α 异常激活是红细胞过度增生的核心因素,其特异性抑制剂在临床试验中显示降Hb和改善症状的效果,但长期安全性及耐药性仍需验证.同时,益生菌、粪菌移植及饮食干预通过调控肠道菌群,增加SCFAs、修复肠屏障并抑制炎症,可间接调控HIF通路,且与HIF-2 α 抑制剂联用显示协同潜力.然而,个体肠道菌群结构和HIF基因多态性差异导致疗效不一,缺乏标准化方案与特异性标志物限制了临床推广.未来研究应重点阐明HIF-菌群交互的分子机制,并结合多组学建立个体化治疗模型,通过多中心长期随访验证联合干预的安全性和远期效果,以优化CMS治疗策略、提升患者生活质量及预后.

参考文献

- [1]Gonzales G F. Monge's disease at 100 years: Revisiting the origins and endocrine mechanisms of chronic mountain sickness[J]. Science Progress, 2025, 108(4): 368504251387827.
- [2]Azad P, Villafuerte F C, Bermudez D, et al. Protective role of estrogen against excessive erythrocytosis in Monge's disease[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2021, 53(1): 125-135.
- [3]Liu H H, Su J, Ma J, et al. The expression of VHL/HIF signaling pathway in the erythroid progenitor cells with chronic mountain sickness[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99(34): 2670-2674.
- [4]Ke Q D, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)[J]. Molecular Pharmacology, 2006, 70(5): 1469-1480.
- [5]Chen Z, Liao Y, Chai S T, et al. Modification of intestinal flora can improve host metabolism and alleviate the damage caused by chronic hypoxia[J]. Current Issues in Molecular Biology, 2024, 46(11): 12733-12745.
- [6]Li X Y, Wang F, Gao Z F, et al. Melatonin attenuates chronic intermittent hypoxia-induced intestinal barrier dysfunction in mice [J]. Microbiological Research, 2023, 276: 127480.
- [7]Hou Y, Zhang Z H, Li W Q, et al. Prolyl hydroxylase domain proteins: Localization, regulation, function and their role in erythropoiesis (Review)[J]. Molecular Medicine Reports, 2026, 33(3): 82.
- [8]宋武战, 池君, 汪静. 缺氧诱导因子 HIF-1 α 与恶性肿瘤[J]. 西南军医, 2008, 10(1): 104-106.
- [9]JasKiewicz M, Moszyńska A, Króliczewski J, et al. The transition from HIF-1 to HIF-2 during prolonged hypoxia results from reactivation of PHDs and HIF1A mRNA instability[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2022, 27(1): 109.
- [10]Liao Q, Deng H Y, Wang Z X, et al. Deletion of prolyl hydroxylase domain-containing enzyme 3 (phd3) in zebrafish facilitates hypoxia tolerance[J]. Journal of Biological Chemistry, 2023, 299(12): 105420.
- [11]Dou X H, Chen Z Y, Liu Y Z, et al. Zebrafish mutants in eglN1 display a hypoxic response and develop polycythemia[J]. Life Sciences, 2024, 344: 122564.
- [12]Brown E, Rowan C, Strowitzki M J, et al. Mucosal inflammation down-regulates PHD1 expression promoting a barrier-protective HIF-1 α response in ulcerative colitis patients[J]. The FASEB Journal, 2020, 34(3): 3732-3742.
- [13]Li J, Zhou W J, Chen W, et al. Mechanism of the hypoxia inducible factor 1/hypoxic response element pathway in rat myocardial ischemia/diazoxide post-conditioning[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 21(3): 1527-1536.
- [14]Qannita R A, Alalami A I, Harb A A, et al. Targeting hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) in cancer: Emerging therapeutic strategies and pathway regulation[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(2): 195.
- [15]Sun C Y, Zhang X P, Liu F, et al. Orchestration of lincRNA-p21 and miR-155 in modulating the adaptive dynamics of HIF-1 α [J]. Frontiers in Genetics, 2020, 11: 871.
- [16]Benak D, Alanova P, Holzerova K, et al. Epitranscriptomic regulation of HIF-1: Bidirectional regulatory pathways[J]. Molecular Medicine, 2025, 31(1): 105.
- [17]夏宇, 江丽霞. 缺氧诱导因子 HIF-2 α 和 HIF-1 α 在血管生成调控中的差别[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1838-1840.
- [18]李辽军, 崔森, 张召华, 等. 慢性高原病大鼠肾脏和血清 HIF-2 α 水平升高[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(11): 1558-1559.
- [19]Tiwari M, Sodhi M, Sharma M, et al. Hypoxia related genes modulate in similar fashion in skin fibroblast cells of yak (Bos grunniens) adapted to high altitude and native cows (Bos Indicus) adapted to tropical climate during hypoxia stress[J]. International Journal of Biometeorology, 2024, 68(8): 1675-1687.
- [20]Jia Z L, Zhao X J, Liu X S, et al. Impacts of the plateau environment on the gut microbiota and blood clinical indexes in Han and Tibetan individuals[J]. MSystems, 2020, 5: 10.1128/msystems.00660-10.1128/msystems.00619.
- [21]Zhao Q, Hao D D, Wang S Y, et al. Exposure to high altitude leads to disturbances in host metabolic homeostasis: Study of the effects of hypoxia-reoxygenation and the associations between the microbiome and

- metabolome[J]. *mSystems*, 2025, 10(5): e0134724.
- [22]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.
- [23]Han N, Pan Z Y, Liu G W, et al. Hypoxia: The “invisible pusher” of gut microbiota[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 690600.
- [24]刘贵琴, 白雪, 段雅彬, 等. 高原低氧环境对大鼠肠道菌群的影响[J]. *药科学报*, 2021, 56(4): 1100-1108.
- [25]Li Y, Jiang M S, Pang J M, et al. High-altitude exposure remodels the gut microbiota: Health and disease[J]. *MedScience*, 2026, 20(1): 120-146.
- [26]秦鹏蕊, 王迦南, 刘诗颖, 等. 模拟海拔 5 000 m 低氧环境对小鼠肠道免疫和肠道菌群的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(8): 1401-1407.
- [27]Yu Y J, Li R, Pu L L, et al. Citrus tangerine pith extract alleviates hypoxia-induced ileum damage in mice by modulating intestinal microbiota[J]. *Food & Function*, 2023, 14(13): 6062-6072.
- [28]Song K, Ling H, Wang L L, et al. *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* Alleviates Acute Injury in Hypoxic Mice[J]. *Nutrients*, 2024, 16(10): 1465.
- [29]Wan Z Q, Zhang X F, Jia X H, et al. *Lactobacillus johnsonii* YH1136 plays a protective role against endogenous pathogenic bacteria induced intestinal dysfunction by reconstructing gut microbiota in mice exposed at high altitude[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1007737.
- [30]Pral L P, Fachi J L, Corrêa R O, et al. Hypoxia and HIF-1 as key regulators of gut microbiota and host interactions[J]. *Trends in Immunology*, 2021, 42(7): 604-621.
- [31]Lu X F, Liu J J, Zhou B, et al. Microbial metabolites and heart failure: Friends or enemies[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 956516.
- [32]Feng S S, Cheng Y K, Sheng C Q, et al. Biliary atresia: The role of gut microbiome, and microbial metabolites[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2024, 14: 1411843.
- [33]Yang Q Q, Wang B, Zheng Q H, et al. A review of gut microbiota-derived metabolites in tumor progression and cancer therapy[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(15): 2207366.
- [34]Kim C S. Roles of diet-associated gut microbial metabolites on brain health: Cell-to-cell interactions between gut bacteria and the central nervous system[J]. *Advances in Nutrition*, 2024, 15(1): 100136.
- [35]Randeni N, Xu B J. Critical review of the cross-links between dietary components, the gut microbiome, and depression[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(2): 614.
- [36]Guo J, Meng F Q, Hu R X, et al. Inhibition of the NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway in colorectal cancer by tyrosol: A gut microbiota-derived metabolite[J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2024, 12(9): e008831.
- [37]丁渝钊, 王亚婷, 刘伟丽, 等. 高原低氧环境暴露所致机体损伤对肠道微生态的影响及其关联性研究进展[J]. *军事医学*, 2024, 48(9): 690-694.
- [38]Huang P, Cao J W, Chen J Y, et al. Crosstalk between gut microbiota and renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 1015825.
- [39]Chi M X, Ma K, Wang J, et al. The immunomodulatory effect of the gut microbiota in kidney disease[J]. *Journal of Immunology Research*, 2021, 2021(1): 5516035.
- [40]Jian Y P, Zhang D, Liu M D, et al. The impact of gut microbiota on radiation-induced enteritis[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 586392.
- [41]Li J C, Liu L, Zhong X Q, et al. Mechanisms of intestinal flora in colorectal cancer[J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2025, 101(1200): 944-948.
- [42]Ma P J, Wang M M, Wang Y. Gut microbiota: A new insight into lung diseases[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022, 155: 113810.
- [43]Cui S S, Liu X Q, Han F X, et al. *Helicobacter pylori* CagA+ strains modulate colorectal pathology by regulating intestinal flora[J]. *BMC Gastroenterology*, 2025, 25(1): 54.
- [44]Wang X, Zhu H B, Wang J Y, et al. *Armillaria mellea* polysaccharide improves chronic fatigue through intestinal flora[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2026, 346: 150534.
- [45]Wang G, Pan R L, Liang X, et al. Perfluorooctanoic acid-induced liver injury is potentially associated with gut microbiota dysbiosis[J]. *Chemosphere*, 2021, 266: 129004.
- [46]Chen Y W, Zhou J H, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 625913.
- [47]Liu D, Chen D, Xiao J, et al. High-altitude-induced alterations in intestinal microbiota[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1369627.
- [48]Gu M H, Peng X F, Dai X, et al. Tannic acid decreased the synthesis and secretion of sIgA in the small intestine of *Brandt's voles* (*Lasiopodomys brandtii*) by modifying gut microbiota[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2025, 789: 152846.
- [49]Tan Y C, An K, Su J H. Review: Mechanism of herbivores synergistically metabolizing toxic plants through liver and intestinal microbiota[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Toxicology & Pharmacology*, 2024, 281: 109925.

- [50]Fagundes R R, Bravo-Ruisecco G, Hu S X, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* promotes intestinal epithelial IL-18 production through activation of the HIF1 α pathway[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14: 1298304.
- [51]罗芙蓉,林奕,王叶青,等.血清 zonulin、MCP-1、HIF-1 α 与克罗恩病患者疾病活动度和肠道菌群的相关性分析及其鉴别价值分析[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(4): 680-684+655.
- [52]陈豫闽,刘俊英,贾国强,等.血清转化生长因子 β 1、单核细胞趋化蛋白-1、低氧诱导因子-1 α 水平与慢性肾衰竭患者肠道菌群的相关性[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(9): 605-608.
- [53]Shao Y K, Evers S S, Shin J H, et al. Vertical sleeve gastrectomy increases duodenal *Lactobacillus* spp. Richness associated with the activation of intestinal HIF2 α signaling and metabolic benefits [J]. *Molecular Metabolism*, 2022, 57: 101432.
- [54]何斌,薛珉,余苏云,等.合并阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征的结肠癌患者的肠道菌群状况及其慢性间歇性缺氧状况与病理特征的关系[J]. *广西医学*, 2021, 43(3): 280-284+301.
- [55]李玲,安方玉,刘永琦,等.黄芪百合颗粒对高原低氧模型小鼠肠黏膜屏障的保护作用[J]. *解放军医学杂志*, 2016, 41(9): 773-778.
- [56]史君星,尤雪迪,黄聪聪.双歧三联活菌调节 HIF-1 α /BNIP3 信号通路对创伤性脑损伤大鼠肠道菌群的影响[J]. *成都医学院学报*, 2026, 21(1): 11-15.
- [57]Jia Q Y, Li Q Y, Wang Y, et al. Lung microbiome and transcriptome reveal mechanisms underlying PM_{2.5} induced pulmonary fibrosis [J]. *Science of the Total Environment*, 2022, 831: 154974.
- [58]卢凡,袁颖颖,靳晶晶,等.老年慢性肾脏病患者肠道菌群变化及其与血清 TMAO、HIF-1 α 的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(19): 4677-4681.
- [59]阿依木古丽·艾尼,靳瑾.短链脂肪酸在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2023, 39(10): 1727-1731+1736.
- [60]Yin C L, Ma Y J. The regulatory mechanism of hypoxia-inducible factor 1 and its ClinicalSignificance[J]. *Current Molecular Pharmacology*, 2024, 17: e18761429266116.
- [61]韩叙,韩轩,程砚儒,等.布拉氏酵母菌联合柳氮磺吡啶栓治疗直肠型溃疡性结肠炎的疗效及对肠道菌群和肠黏膜屏障功能的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(5): 327-332.
- [62]Yin J H, Ren Y B, Yang K Q, et al. The role of hypoxia-inducible factor 1-alpha in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Biology International*, 2022, 46(1): 46-51.
- [63]Buchholz B, Eckardt K U. Role of oxygen and the HIF-pathway in polycystic kidney disease[J]. *Cellular Signalling*, 2020, 69: 109524.
- [64]Norda S, Papadantonaki R. Regulation of cells of the arterial wall by hypoxia and its role in the development of atherosclerosis [J]. *Vasa*, 2023, 52(1): 6-21.
- [65]Bouthelier A, AragonéS J. Role of the HIF oxygen sensing pathway in cell defense and proliferation through the control of amino acid metabolism[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 2020, 1867(9): 118733.
- [66]Musleh Ud Din S, Streit S G, Huynh B T, et al. Therapeutic targeting of hypoxia-inducible factors in cancer[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(4): 2060.
- [67]Kao T W, Bai G H, Wang T L, et al. Novel cancer treatment paradigm targeting hypoxia-induced factor inconjunction with current therapies to overcome resistance[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2023, 42(1): 171.
- [68]徐永跃,黄闰月,周颖燕,等.肠道菌群与强直性脊柱炎关系的研究进展[J]. *广东医学*, 2016, 37(4): 621-623.
- [69]Cold F, Svensson C K, Petersen A M, et al. Long-term safety following faecal microbiota transplantation as a treatment for recurrent *Clostridioides difficile* infection compared with patients treated with a fixed bacterial mixture: Results from a retrospective cohort study[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 435.
- [70]Quigley E M M. Gut power for better health: Microbial therapeutics [J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2026, 42(1): 14-18.
- [71]Hu Y C, Pan Z Y, Huang Z Y, et al. Gut microbiome-targeted modulations regulate metabolic profiles and alleviate altitude-related cardiac hypertrophy in rats[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(1): e0105321.
- [72]Hanco Zirena I, Florez Prada A, Rojas Bolivar D E, et al. High altitude headache in highlanders: A hallmark symptom of chronic mountain sickness related to excessive erythrocytosis A preliminary report from the world's highest city[J]. *Wilderness & Environmental Medicine*, 2026, 37(1): 64-69.
- [73]Cai C M, Ni G H, Chen L, et al. Altitude hypoxia and hypoxemia: Pathogenesis and management[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2026, 11: 27.
- [74]廖培龙,韩军花,陈剑,等.膳食纤维基靶向结肠递送短链脂肪酸体系缓解炎症性肠病的研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2024, 45(12): 210-217.
- [75]Meraner P, Avetisyan A, Swift K, et al. Hypoxia-inducible factor 1 protects neurons from Sarm1-mediated neurodegeneration [J]. *Cell Reports*, 2026, 45(2): 116873.
- [76]Singh V, Lee G, Son H, et al. Butyrate producers, "The Sentinel of Gut": Their intestinal significance with and beyond butyrate, and prospective use as microbial therapeutics[J]. *Frontiers in Microbiology*,

- 2022, 13: 1103836.
- [77] Ensink E, Else T, Hannibal M, et al. Successful use of targeted HIF-2 α inhibition in EPAS1-mutated congenital erythrocytosis[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2025, 72(11): e31966.
- [78] Toledo R A, Jimenez C, Armaiz-Pena G, et al. Hypoxia-inducible factor 2 alpha (HIF2 α) inhibitors: Targeting genetically driven tumor hypoxia[J]. *Endocrine Reviews*, 2023, 44(2): 312-322.
- [79] Wang N, Hua J, Fu Y H, et al. Updated perspective of EPAS1 and the role in pulmonary hypertension[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1125723.
- [80] Zhao X N, Liu S X, Wang Z Z, et al. Roxadustat alleviates the inflammatory status in patients receiving maintenance hemodialysis with erythropoiesis-stimulating agent resistance by increasing the short-chain fatty acids producing gut bacteria[J]. *European Journal of Medical Research*, 2023, 28(1): 230.
- [81] Ha Y J, Hwang S J, et al. Erythromycin stress upregulates antiangiogenic metabolites in the gut bacterium *Aneurinibacillus aneurinilyticus*[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(19): 16459-16470.
- [82] Shamsnajafabadi H, Maclaren R E, Cehajic-Kapetanovic J. Current and future landscape in genetic therapies for leber hereditary optic neuropathy[J]. *Cells*, 2023, 12(15): 2013.
- [83] Ghenciu L A, HaȚegan O A, Stoicescu E R, et al. Emerging therapeutic approaches and genetic insights in stargardt disease: A comprehensive review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(16): 8859.
- [84] Patwardhan A G, Belemkar S. An update on Alzheimer's disease: Immunotherapeutic agents, stem cell therapy and gene editing[J]. *Life Sciences*, 2021, 282: 119790.
- [85] Gao J L, Yuan J T, Liu Q, et al. Adipose-derived stem cells therapy effectively attenuates PM_{2.5}-induced lung injury[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021, 12(1): 355.
- [86] Qin H, Zhao A D. Mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: From basic to clinics[J]. *Protein & Cell*, 2020, 11(10): 707-722.
- [87] Chang A Y. Challenges of treatment methodologies and the future of gene therapy and stem cell therapy to treat retinitis pigmentosa[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2023, 2560: 363-374.
- [88] Torrents S, Grau-Vorster M, Vives J. Potency assays: The 'bugaboo' of stem cell therapy [M]//Potency Assays for Advanced Stem Cell Therapy Medicinal Products. Cham: Springer, 2023: 29-38.

(责任编辑:肖丽,殷锋,付强,张阳,和力新;英文编辑:郑玉才,周序林)