高原环境对药物药代动力学的影响：机制、临床意义与展望

漆子飞[1, 2a, 2b, 2c, 2d]，宋晓静[1, 2a, 2b, 2c, 2d]，王晓迪[1, 2a, 2b, 2c, 2d]，胡轩睿[1, 2a, 2b, 2c, 2d]，王 祺[1, 2a, 2b, 2c, 2d]，颜运君[1, 2a, 2b, 2c, 2d]，彭 顺[1, 2a, 2b, 2c, 2d]，张 磊[1, 2a, 2b, 2c, 2d]

1 兰州大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2 兰州大学第一医院 a 普外科，b 普通外科国家临床重点专科，c 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，d 甘肃省普通外科临床医学研究中心，甘肃 兰州 730000

摘要：高原环境通过多机制交互作用系统调控药物药代动力学的吸收、分布、代谢和排泄全过程（ADME）。其中，低氧作为核心驱动因素，通过激活交感-肾上腺髓质轴、诱发血流动力学紊乱、损害胃肠屏障，以及调控药物代谢酶的活性和表达水平等多机制协同干扰ADME。不仅加剧了高原环境下药物作用的复杂性和不可预测性，也对临床用药安全构成严峻挑战。本文通过系统总结高原环境对药物ADME的动态调控机制以及人体病理生理改变与ADME的互作规律，为高原地区安全、高效、精准地使用药物提供理论依据和实践指导。

关键词：高原；低氧；药代动力学；药物吸收；药物分布；肠道菌群

中图分类号：R969.1 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20250018

Impact of a plateau environment on drug pharmacokinetics: mechanisms, clinical implications and perspectives

QI Zifei[1, 2a, 2b, 2c, 2d], SONG Xiaojing[1, 2a, 2b, 2c, 2d], WANG Xiaodi[1, 2a, 2b, 2c, 2d], HU Xuanrui[1, 2a, 2b, 2c, 2d], WANG Qi[1, 2a, 2b, 2c, 2d], YAN Yunjun[1, 2a, 2b, 2c, 2d], PENG Shun[1, 2a, 2b, 2c, 2d], ZHANG Lei[1, 2a, 2b, 2c, 2d]

1 The First Clinical Medical School , Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 a Department of General Surgery, b National Clinical Key Specialty of General Surgery, c Key Laboratory of Biotherapy and Regenerative Medicine of Gansu Province, d Clinical Research Center for General Surgery of Gansu Province, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract: The plateau environment dynamically regulates the entire pharmacokinetic process of drug absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) through multi-mechanism interactions. Hypoxia, as the central driving factor, coordinately disrupts ADME by activating the sympathetic-adrenomedullary axis, inducing hemodynamic disturbances, impairing gastrointestinal barriers, and modulating the activity and expression levels of drug-metabolizing enzymes. These synergistic effects not only amplify the complexity and unpredictability of drug actions in a plateau environment but also pose critical challenges to clinical medication safety. This review systematically synthesized the regulatory mechanisms through which plateau conditions influence drug ADME and examined the interaction patterns between human pathophysiological adaptations and ADME alterations. It aimed at establishing a theoretical framework and practical guidance for ensuring safe, efficient, and precise drug administration in plateau regions.

Keywords: plateau; hypoxia; pharmacokinetics; drug absorption; drug distribution; intestinal flora

---

收稿日期：2025-02-17 **修回日期：**2025-02-27 **接受日期：**2025-03-26

基金项目：甘肃省科技重大专项计划资助项目（24ZDFA005）；甘肃省卫生行业优秀青年人才和骨干人才资助项目（GSWSQN2023-01）；甘肃省重点研发计划资助项目（23YFFA0034）；甘肃省联合科研基金重点项目（25JRRA1248）；兰州大学第一医院院内基金（ldyyyn2025-217）

作者简介：张 磊，男，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向为高原环境与肠道菌群，e-mail：ldyy_lzhang@lzu.edu.cn，通信作者

高原环境（海拔≥2 500 m）对人体构成独特的生理挑战，其核心特征为大气氧分压降低引发的急/慢性低氧暴露，协同低压、干燥、高寒，及强紫外线辐射等特征引起急性高原反应、高原肺水肿（high-altitude pulmonary edema, HAPE）、高原脑水肿、代偿性红细胞增多症等病理生理改变[1-3]。这些变化通过降低内脏器官血流量、破坏胃肠屏障、诱发氧化应激、扰乱肠道菌群等诸多机制显著影响药物吸收、分布、代谢和排泄（absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME）全过程[4]。由于ADME与药效学共同决定药物的疗效与安全性[5]，高原环境下需氧代谢水平下降引发的血液循环重构、能量供应不足及代谢废物清除障碍，使药物反应呈现显著环境依赖性[6]。随着高原暴露人群规模的持续扩大，高原低氧环境引发的ADME异常已成为临床用药安全的主要风险源之一。系统阐明低氧介导的ADME多维度调控网络及动态互作规律，已成为构建高原适应性精准用药策略的核心挑战与前沿方向。

1　高原环境对药物吸收的影响

药物吸收是指药物从给药部位进入血液循环的全过程。高原环境的特殊性使其可能通过多种机制影响药物在胃肠道、肺和皮肤等多部位的吸收效率，进而干扰不同途径给药时药物的ADME特性[7]。

1.1　胃肠道吸收

1.1.1　胃肠道血流量减少

高原低氧激活交感-肾上腺髓质轴是引起内脏血管床收缩的主要原因，使得血液优先供应心、脑等重要脏器[8-9]，而胃肠道黏膜则由于缺血缺氧继发氧化应激和过度炎症反应，发生功能障碍，从而延缓药物吸收速率[10]。在高海拔环境剧烈运动时由于皮肤和骨骼肌的血液灌注代偿性增加，可能加剧缺氧诱导的药物吸收障碍[11]（图1）。

1.1.2　胃肠道蠕动节律异常

急性低氧暴露时超过50%的个体会因胃肠道激素稳态失衡（包括胃泌素、胃动素及P物质等）和收缩节律异常，继发以恶心、呕吐、腹泻、腹胀为特征的急性高原反应的胃肠道局部反应，影响药物吸收[12-13]。以对乙酰氨基酚为例，主要依赖小肠上皮细胞的被动扩散吸收入血，低氧介导的胃排空延迟可能导致其在胃腔滞留，从而减少药物到达小肠吸收位点的有效剂量[14]。阿司匹林肠溶片依赖pH触发的肠溶衣特性，要求药物必须快速通过胃腔进入小肠，因而胃排空延迟不仅增加包衣降解风险，更可能因胃窦节律紊乱导致阿司匹林无法完整输送至小肠靶向释放区域，导致生物利用度下降[14]。

1.1.3　胃肠道pH值下降

在高原低氧条件下，机体血流重分布会导致

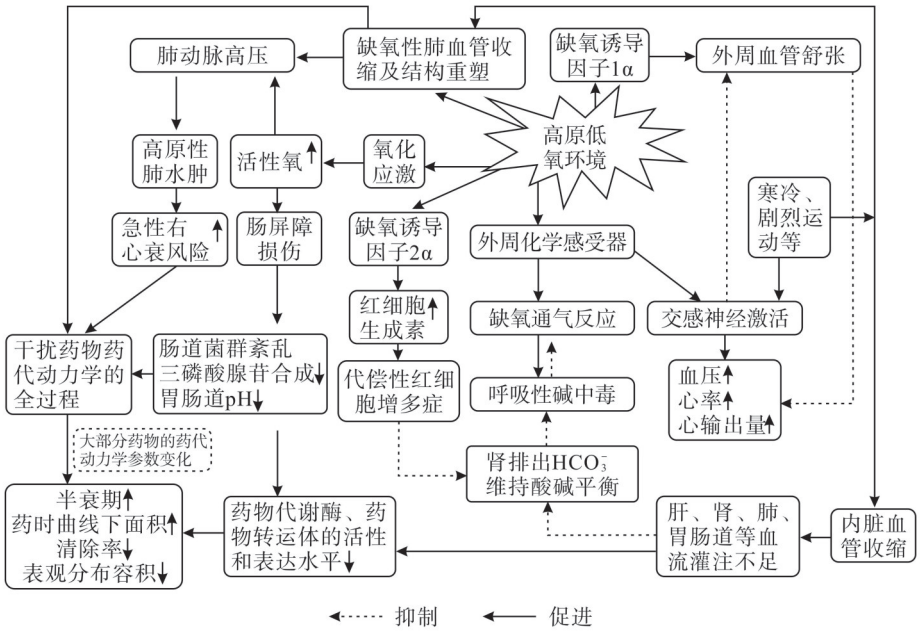

图1　高原低氧环境通过多系统交互作用显著影响药物的吸收、分布、代谢和排泄全过程

胃肠道屏障功能损害，具体表现为肠道通透性增加、菌群移位、局部/全身炎症反应，以及胃肠道pH值下降[10]。低氧营造的酸性微环境通过改变药物的溶解特性，显著影响药物吸收，其中，弱酸性药物5-氟尿嘧啶在酸性环境中电离减少，吸收效率下降[15]；而弱碱性药物胺碘酮则在酸性微环境下电离增加，吸收效率上升，作为益生菌的大肠杆菌（*Escherichia coli*）Nissle 1917通过产生短链脂肪酸可以进一步下调肠道pH值，从而更好地促进胺碘酮穿过脂溶性胃肠道黏膜层[16]。

高原环境下胃肠道药物吸收效率下降由交感-肾上腺髓质轴激活引发的胃肠道血流灌注减少主导，氧化应激、胃肠道蠕动异常、菌群移位，及胃肠道pH值下降协同驱动，形成“低氧-缺血-功能紊乱”的恶性循环。因此，在高原环境下研究药物的ADME过程区别于平原单变量研究，需要聚焦多因素动态交互作用，从而有助于构建更加贴合高原实际情况的低氧复合模型，推动高原医学的发展。

1.2 肺吸收

1.2.1 肺泡通气量改变

吸入给药是治疗呼吸系统疾病的重要给药途径。高原环境引发的低氧血症会激活外周化学感受器，兴奋呼吸中枢，导致肺泡通气量代偿性增加[1]。沙丁胺醇作为β_2受体激动剂，常用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺病，当以气雾剂形式给药时，肺泡通气量的增加可能导致沙丁胺醇更快地进入肺泡，但也可能导致药物更快地从肺清除[17]。因此，在高海拔地区使用呼吸道吸入的药物时，可能需要适当调整给药剂量或给药频率。

1.2.2 肺血管收缩

低氧诱发的肺小动脉缺氧性收缩和结构重塑会导致肺血管阻力和肺动脉压力明显升高，一般人体对这种改变耐受性良好，但患有肺动脉高压或（和）右心衰竭的人群，可能继发HAPE、右心功能恶化甚至危及生命安全[18-19]。当肺部吸入曲前列环素用于治疗肺动脉高压时，收缩的肺血管会减少肺部血液灌流，从而降低药物的吸收效率[20]。流行病学研究[21]提示，HAPE具有种族和家族特异性倾向的个体易感性，高原藏族人群HAPE发病率远低于低海拔迁移人群，有HAPE家族史的患者HAPE复发风险高，表明遗传多样性也可能间接参与高原环境下的药物吸收。干燥、高寒、强紫外线辐射等高原极端环境会导致皮肤干燥和角质层增厚，使得通过皮肤、黏膜途径吸收的药物[22]，如联合激素透皮贴剂（诺孕曲明和炔雌醇配方）的透皮药物渗透效率和疗效显著下降[23-24]。

高原环境下肺部药物的吸收由“低氧-过度通气-血流灌注不足”主导。低氧通过刺激呼吸中枢引发肺泡通气量增加作为基础原因，促进吸入药物进入肺泡，但同步触发的低氧性肺血管收缩又降低肺泡血液灌流，形成“高沉积-低吸收”的药代动力学异常现象；而遗传多样性通过深度参与机体病理生理的发生、发展，也对药物ADME产生间接干扰，在未来的研究中需特别关注（图1）。

2 高原环境对药物分布的影响

药物分布是指药物吸收后随血液循环到达各个组织器官的过程。高原环境触发的病理生理改变，如血流动力学参数、药物转运体活性和表达水平、血浆蛋白结合率等均可影响药物在体内的生物学分布，从而干扰部分药物的疗效发挥[4]。

2.1 血流动力学参数改变

2.1.1 心输出量变化

交感-肾上腺髓质轴激活会导致心率加快、心输出量短暂增加，这种适应性改变部分抵消了高海拔地区氧气供应减少导致的重要脏器缺血，然而，长期低氧暴露时可以激活缺氧诱导因子2α，并介导促红细胞生成素、血管内皮细胞生长因子等生成增加，红细胞代偿性增多和血液浓缩[25]，进而显著影响对乙酰氨基酚、阿司匹林、胺碘酮等药物的表观分布容积、药时曲线下面积、血药浓度等ADME参数（图1）。

2.1.2 血浆容量变化

高原暴露初期，低氧通过触发缺氧通气反应导致呼吸性失水和体液转移，血浆容量随之下降[26]。华法林作为一种治疗窗较窄的抗凝血药，表观分布容积较小且主要分布在血管内，因而血浆容量下降可能导致华法林的血药浓度显著升高，增加意外出血风险[27]。因此，在高原地区使用华

法林时，需要密切监测凝血功能及血药浓度，并强调个体化用药，从而在保证药物疗效的前提下减少副反应发生。

2.2 药物转运体活性和表达水平改变

药物转运体是介导大多数药物跨细胞膜转运进而发挥疗效的关键[28]。高原低氧环境通过激活缺氧诱导因子、诱发炎症反应、改变肠道菌群丰度和代谢活性等机制共同影响药物转运体的活性及表达水平[29-30]。在二甲双胍肝内摄取中起关键作用的有机阳离子转运蛋白1呈动态表达特征，即低氧暴露24 h其mRNA表达上调67.7%，超过72 h则下降34.3%[31]。多药耐药相关蛋白2的时空表达异质性更为显著，在肝肠组织中其mRNA及蛋白表达水平与低氧暴露时长呈正相关关系，而在肾组织则表现为24 h暴露时蛋白表达增强，而72 h后蛋白表达显著回落23.5%[32]。低氧还可以介导他汀类药物与血浆蛋白结合，进而导致表观分布容积缩小、游离血药浓度增加、药物作用时间延长[33]。

高原地区的药物分布与内脏血流量、药物转运体的活性和表达水平、低氧暴露时间和暴露程度密切相关。未来通过革新给药途径、应用表观遗传修饰调控转运体的分布和表达或开发高度靶向性的药物转运体，有望实现高原环境下药物的精准分布，提高药物的安全性和有效性。

3 高原环境对药物代谢的影响

药物吸收进入血液并分布至特定部位后，机体会通过药物代谢酶将其化学修饰为水溶性产物，以促进药物排泄[34]。肝由于富含种类丰富的药物代谢酶，成为药物代谢的主要器官，而肾、肺等也参与部分药物代谢[35]。

3.1 肝血流量改变

肝是人体药物代谢和解毒的主要场所，高原低氧介导的血流动力学紊乱会直接影响药物到达肝的含量及药物代谢效率[36]。异丙酚经血液运输至肝时摄取率可高达90%，是高肝摄取率药物，而交感神经兴奋导致的血液重分布减少肝血液灌流，可以使异丙酚的半衰期和平均停留时间显著延长，血浆清除率明显下降，血药浓度升高并增加毒性反应风险[37]。

3.2 药物代谢酶网络重塑

高原环境通过亚型特异性调控机制重塑肝药物代谢酶网络，其中，细胞色素P450（cytochrome P450, CYP450）酶系与N-乙酰转移酶2呈现显著动态异质性[38]。急/慢性缺氧对CYP450的亚型产生差异化调控：CYP1A2在活性、蛋白及基因表达层面均受全面抑制，而CYP2C19在蛋白表达未变时活性异常升高；慢性缺氧则特异性上调CYP2D6活性与基因表达，而大鼠CYP3A1同源酶则在低氧暴露下呈现mRNA和蛋白表达双下调，且停药后代谢紊乱具有可逆性[39]。这种酶谱重构导致硝苯地平、波生坦、二甲双胍等的药时曲线下面积增加、血浆清除率下降、半衰期延长[40]，但是，二甲双胍的降糖效果无明显改变[41]。此外，药物代谢酶和药物转运体中的单核苷酸多态性还合理解释了他汀类药物在ADME过程中表现出的个体反应性差异，为基因多态性影响药物代谢提供了理论依据[42]。

3.3 肠道菌群紊乱

肠道菌群深度参与药物代谢过程[43]。高原环境下大鼠肠道内拟杆菌属（*Bacteroides*）丰度增加，棒状杆菌属（*Corynebacterium*）、普雷沃氏菌属（*Prevotellaceae*）、粪球菌属（*Coprococcus*）丰度下降，导致大鼠急进高原后的阿司匹林吸收量显著增加，药效指标血栓素B2降低，出血风险提升[44]；而联合应用水苏糖和鼠李糖乳杆菌GG可以更有效调节低压缺氧引起的肠道菌群紊乱和屏障损伤[45]，未来有望通过人为纠正肠道菌群紊乱，改善药物在高海拔地区的ADME过程，并保证药效的正常发挥。对于老年人和儿童等特殊人群，现实很难区分到底是年龄、肝功能、肝血流量还是血浆蛋白结合率变化主导的药物代谢异质性[46]。因此，继续深入研究高原环境的药物代谢机制及特殊人群的ADME特征，并根据当地临床监测数据适当调整相关药物使用剂量和使用频率对于高原地区合理用药十分重要。

4 高原环境对药物排泄的影响

作为人体药物排泄的核心器官，肾在高原环境下呈现复杂的排泄功能重塑[47]。首先，低氧促使肾血管收缩及血液重分布，肾血流量和肾小球滤过率均下降，对庆大霉素等原型排泄药物的清

除产生负面影响[48]。低氧对排泄系统的影响还具有靶向性：脂代谢调节药阿昔莫司的靶基因*HCAR*2表达水平上调促使血药浓度峰值升高并诱发肾蓄积效应[49]。临床常用于控制急性高原反应消化道症状的甲氧氯普胺，其血浆消除半衰期明显延长，药效持续时间相应增加[50]。高原用药需建立基于肾血流动力学监测和靶基因表达谱分析的个体化剂量调整策略，从而避免药物在人体大量蓄积导致的不良反应发生风险。

5 临床意义与展望

高原环境通过多重复杂机制显著影响药物ADME全过程。其中，低氧血症作为关键病理生理基础，通过调控CYP450酶活性、改变血流动力学参数、影响胃肠道及呼吸系统功能等多靶点机制，系统性改变ADME。交感神经激活、肠道菌群移位、氧化应激损伤、个体基因多态性等协同构建高原药物个体反应差异的分子基础，为高原合理用药带来独特挑战。

临床实践中需建立多维度评估体系，综合考量高原低氧暴露时长和强度、不同药物的ADME特性、患者是否合并心、肺或肝、肾功能疾病等，从而对药物剂量实施精准调控。具体而言：（1）经肾清除药物应动态监测血清肌酐、尿素氮及肾小球滤过率，基于Cockcroft-Gault公式实施剂量调整，规避肾毒性风险；（2）肝高摄取率药物需依据Child-Pugh分级优化剂量，实现疗效与安全的动态平衡；（3）窄治疗窗药物（如华法林、地高辛）须建立治疗药物监测体系，并通过国际标准化比值、心电图QT间期及血药浓度监测实施个体化给药，在高海拔地区保证药物疗效的同时，避免药物蓄积带来的不良反应。

未来应着重关注以下研究方向：（1）建立高海拔ADME研究范式，整合高原梯度暴露模型、群体药动学分析、生理药动学建模技术，构建多组学指导的精准给药系统；（2）开发新型纳米载药系统及经皮给药装置，突破高原环境对传统药物制剂生物利用度的限制；（3）构建高原药物–环境交互作用模型，量化运动负荷、饮食结构、药物联合应用对ADME的动态影响，构建更全面的高原用药风险评估模型。

利益冲突声明 所有作者均不存在利益冲突。

作者贡献声明 漆子飞：论文研究方向的提出、论文框架的构建以及论文撰写；宋晓静：论文研究方向的提出、论文修订以及论文审核；王晓迪、胡轩睿：论文基本框架的构建与修订；王祺、颜运君、彭 顺：文献查阅与整理；张 磊：论文研究方向的提出、论文审核以及论文最终版修订。

参 考 文 献

[1] MALLET R T, BURTSCHER J, PIALOUX V, et al. Molecular mechanisms of high-altitude acclimatization[J]. International journal of molecular sciences, 2023, 24(2): 1698.

[2] DERSTINE M, JEAN D, BEIDLEMAN B A, et al. Acute mountain sickness and high altitude cerebral edema in women: a scoping review-UIAA medical commission recommendations[J]. High altitude medicine & biology, 2023, 24(4): 259-267.

[3] WU D D, YANG C P, WANG M S, et al. Convergent genomic signatures of high-altitude adaptation among domestic mammals[J]. National science review, 2020, 7(6): 952-963.

[4] BAILEY D M, STACEY B S, GUMBLETON M. A systematic review and meta-analysis reveals altered drug pharmacokinetics in humans during acute exposure to terrestrial high altitude-clinical justification for dose adjustment[J]. High altitude medicine & biology, 2018, 19(2): 141-148.

[5] SHAREEF M A, SIRISHA K, KHAN I, et al. Design, synthesis, and antimicrobial evaluation of 1,4-dihydroindeno[1, 2-c]pyrazole tethered carbohydrazide hybrids: exploring their in silico ADMET, ergosterol inhibition and ROS inducing potential[J]. MedChemComm, 2019, 10(5): 806-813.

[6] GATTERER H, VILLAFUERTE F C, ULRICH S, et al. Altitude illnesses[J]. Nature reviews: disease primers, 2024, 10(1): 43.

[7] DE SOUZA L C D S V, ALCÂNTARA L M, DE MACÊDO-SALES P A, et al. Synthetic derivatives against wild-type and non-wild-type *Sporothrix brasiliensis*: *in vitro* and in silico analyses[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2022, 15(1): 55.

[8] ZHU J B, YANG J X, NIAN Y Q, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen and metformin hydrochloride in

rats after exposure to simulated high altitude hypoxia[J]. Frontiers in pharmacology, 2021, 12: 692349.

[9] VELUSWAMY S, SHAH P, KHALEEL M, et al. Progressive vasoconstriction with sequential thermal stimulation indicates vascular dysautonomia in sickle cell disease[J]. Blood, 2020, 136(10): 1191-1200.

[10] MCKENNA Z J, GORINI PEREIRA F, GILLUM T L, et al. High-altitude exposures and intestinal barrier dysfunction[J]. American journal of physiology regulatory, integrative and comparative physiology, 2022, 322(3): R192-R203.

[11] HANAOKA M, TANAKA M, GE R L, et al. Hypoxia-induced pulmonary blood redistribution in subjects with a history of high-altitude pulmonary edema[J]. Circulation, 2000, 101(12): 1418-1422.

[12] 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.

[13] 刘德科，吴红梅，马强，等. 生白术对急进高原大鼠小肠推进率以及C-kit和SCF mRNA表达的影响[J]. 兰州大学学报(医学版)，2015，41(2)：32-36.

[14] SUN L, CHEN Y N, ZHOU Y L, et al. Preparation of 5-fluorouracil-loaded chitosan nanoparticles and study of the sustained release *in vitro* and *in vivo*[J]. Asian journal of pharmaceutical sciences, 2017, 12(5): 418-423.

[15] LIU K, DING R F, XU H, et al. Broad-spectrum profiling of drug safety via learning complex network[J]. Clinical pharmacology & therapeutics, 2020, 107(6): 1373-1382.

[16] MATUSKOVA Z, ANZENBACHEROVA E, VECERA R, et al. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of *E.coli* Nissle 1917 on amidarone absorption in rats[J]. PLoS one, 2014, 9(2): e87150.

[17] COONS J C, CRISAMORE K, ADAMS S, et al. A pilot study of oral treprostinil pharmacogenomics and treatment persistence in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Therapeutic advances in respiratory disease, 2021, 15: 17534666211013688.

[18] LUKS A M, HACKETT P H. Medical conditions and high-altitude travel[J]. New England journal of medicine, 2022, 386(4): 364-373.

[19] TIAN L Y, ZHAO C H, YAN Y, et al. Ceramide-1-phosphate alleviates high-altitude pulmonary edema by stabilizing circadian ARNTL-mediated mitochondrial dynamics[J]. Journal of advanced research, 2024, 60: 75-92.

[20] BERKOWITZ L, PARDO-ROA C, SALAZAR G A, et al. Mucosal exposure to cigarette components induces intestinal inflammation and alters antimicrobial response in mice[J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 2289.

[21] GE Y L, LI P J, BU Y R, et al. TNF-α and RPLP0 drive the apoptosis of endothelial cells and increase susceptibility to high-altitude pulmonary edema[J]. Apoptosis, 2024, 29(9/10): 1600-1618.

[22] ALFREDO C A, NOEMÍ C R, SAMUEL R L, et al. Effect of norelgestromin and ethinylestradiol in transdermal patches on the clinical outcomes and biochemical parameters of COVID-19 patients: a clinical trial pilot study[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2022, 15(6): 757.

[23] ALNEMARI R M, BRÜβLER J, KECK C M. Assessing the oxidative state of the skin by combining classical tape stripping with ORAC assay[J]. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2022, 15(5): 520.

[24] STUNES A K, BROBAKKEN C L, SUJAN M A J, et al. Acute effects of strength and endurance training on bone turnover markers in young adults and elderly men[J]. Frontiers in endocrinology, 2022, 13: 915241.

[25] LUKS A M, SWENSON E R, BÄRTSCH P. Acute high-altitude sickness[J]. European respiratory review: an official journal of the European respiratory society, 2017, 26(143): 160096.

[26] LI C C, ZHAO N, AN L Y, et al. Apoptosis-inducing activity of synthetic hydrocarbon-stapled peptides in H358 cancer cells expressing KRASG^{12}C[J]. Acta pharmaceutica sinica. B, 2021, 11(9): 2670-2684.

[27] ZHANG X J, MU H F, ZHONG Y, et al. Effect of high altitude environment on pharmacokinetic and pharmacodynamic of warfarin in rats[J]. Current drug metabolism, 2024, 25(1): 54-62.

[28] GYIMESI G, HEDIGER M A. Transporter-mediated drug delivery[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2023, 28(3): 1151.

[29] 张明霞，王荣，李文斌，等. 高原缺氧对药物转运体影响的研究进展[J]. 中国药理学通报，2018，34(3)：316-321.

[30] DUO D L, DUAN Y B, ZHU J B, et al. New strategy for rational use of antihypertensive drugs in clinical practice in high-altitude hypoxic environments[J]. Drug metabolism reviews, 2023, 55(4): 388-404.

[31] 靳婷，罗冰峰，张晓云，等 缺氧对大鼠6种药物转运体

基因表达影响的差异性研究[J]. 解放军药学学报,2017,33(4):297-301.
[32] 罗冰峰,尹强,王荣,等 缺氧对大鼠药物转运体MDR1、MRP2表达的影响[J]. 南方医科大学学报,2016,36(9):1169-1174.
[33] LI Y,HUANG Q,ZENG X H,et al. Population pharmacokinetics of atorvastatin in high-altitude and plain patients with hyperlipidemic[J]. The journal of clinical pharmacology,2024,64(3):345-352.
[34] ALMAZROO O A,MIAH M K,VENKATARAMANAN R. Drug metabolism in the liver[J]. Clinics in liver disease,2017,21(1):1-20.
[35] BOR S,VALYTOVA E,YAPALI S,et al. Sexual activity does not predispose to reflux episodes in patients with gastroesophageal reflux disease[J]. UEG journal,2014,2(6):482-489.
[36] KWON K H,BAE H S,KANG H G,et al. Hypercapnia does not shorten emergence time from propofol anesthesia:a pilot randomized clinical study[J]. Korean journal of anesthesiology,2018,71(3):207-212.
[37] LI L J,WANG X J,WANG S,et al. Altitude effect on propofol pharmacokinetics in rats[J]. Current drug metabolism,2024,25(1):81-90.
[38] 高翔,袁明,李永平,等. 大鼠体内药物代谢酶CYP2C9活性和蛋白表达的测定[J]. 时珍国医国药,2013,24(6):1311-1312.
[39] MULLENS W,ABRAHAMS Z,FRANCIS G S,et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure[J]. Journal of the American college of cardiology,2009,53(7):589-596.
[40] ZHU J B,DUAN Y B,DUO D L,et al. High-altitude hypoxia influences the activities of the drug-metabolizing enzyme CYP3A1 and the pharmacokinetics of four cardiovascular system drugs[J]. Pharmaceuticals (Basel,Switzerland),2022,15(10):1303.
[41] 申亦可,罗晓红,秦宁宁,等. 高原低氧对2型糖尿病患者二甲双胍群体药动学和药效学的影响[J]. 中南大学学报(医学版),2023,48(4):481-490.
[42] HIROTA T,FUJITA Y,IEIRI I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins[J]. Expert opinion on drug metabolism & toxicology,2020,16(9):809-822.
[43] MA Q Q,MA J J,CUI J X,et al. Oxygen enrichment protects against intestinal damage and gut microbiota disturbance in rats exposed to acute high-altitude hypoxia[J]. Frontiers in microbiology,2023,14:1268701.
[44] SUN Y M,ZHANG J H,ZHAO A P,et al. Effects of intestinal flora on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin in high-altitude hypoxia[J]. PLoS One,2020,15(3):e0230197.
[45] REN D X,DING M Y,SU J Q,et al. Stachyose in combination with L. rhamnosus GG ameliorates acute hypobaric hyp-oxia-induced intestinal barrier dysfunction through alleviating inflammatory response and oxidative stress[J]. Free radical biology & medicine,2024,212:505-519.
[46] BENEDETTI M S,WHOMSLEY R,CANNING M. Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly[J]. Drug discovery today,2007,12(15/16):599-610.
[47] NGCOBO N N. Influence of ageing on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of chronically administered medicines in geriatric patients:a review[J]. Clinical pharmacokinetics,2025.
[48] YUAN Y P,CHEN H,OU S H,et al. Generation of mitochondria-rich kidney organoids from expandable intermediate mesoderm progenitors reprogrammed from human urine cells under defined medium[J]. Cell & bioscience,2022,12(1):174.
[49] SHEN X,LI G F,WANG L B,et al. Quantification of acipimox in plasma and tissues by LC-MS/MS:application to pharmacokinetic comparison between normoxia and hypoxia[J]. Molecules (Basel,Switzerland),2022,27(19):6413.
[50] 张娟红,王荣,王立娟,等. 急进高原对甲氧氯普胺蛋白结合率及药代动力学参数的影响[J]. 兰州大学学报(医学版),2017,43(3):13-17.

(责任编辑:王春燕)