DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250212

高原低氧环境对肿瘤发生发展的影响及其分子机制研究进展

国晶#，施金芬#，李玥璠，施冰*

（中国人民解放军总医院第七医学中心，北京 100010）

【摘要】高原低氧环境对人体生理功能具有广泛影响，尤其对肿瘤发生发展的作用近年来备受关注。本文重点综述了高原低氧环境通过缺氧诱导因子（HIF）信号通路、氧化应激反应及免疫微环境改变等分子机制对肿瘤生物学行为的影响。研究表明，持续低氧环境可稳定HIF-1α表达，进而调控下游靶基因，影响肿瘤血管生成、能量代谢重编程和细胞凋亡抵抗。同时，高原强紫外线与低氧协同作用可增加活性氧生成，导致DNA损伤及基因组不稳定性。此外，高原低氧环境还能诱导髓源性抑制细胞浸润增加和PD-L1表达上调，促进肿瘤免疫逃逸。本文还总结了针对高原低氧环境的肿瘤预防策略，包括HIF信号通路靶向干预、抗氧化治疗和免疫调节等，以期为高原地区肿瘤防治提供科学依据。

【关键词】高原环境；低氧；肿瘤发生；HIF信号通路；氧化应激；肿瘤免疫微环境

中图分类号：R730　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2025）02-0086-04

Advances in the study of the impact of the hypoxic plateau environment on tumor initiation, progression, and molecular mechanisms

Guo Jing#, Shi Jinfen#, Li Yufan, Shi Bing*

(7th Medical Center of the General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100010, China)

【Abstract】The hypoxic plateau environment has a broad impact on human physiological function, and its role in tumor initiation and progression has attracted increasing attention in recent years. This review focuses on the effects of the hypoxic plateau environment on tumor biological behavior through the hypoxia-inducible factor (HIF) signaling pathway, oxidative stress response, and changes in the immune microenvironment. Studies have shown that continuous hypoxia can stabilize the expression of HIF-1α, thereby regulating downstream target genes and affecting tumor angiogenesis, energy metabolic reprogramming, and resistance to apoptosis. At the same time, the synergistic effect of strong ultraviolet radiation and hypoxia in the plateau environment can increase the production of reactive oxygen species (ROS), leading to DNA damage and genomic instability. In addition, the hypoxic plateau environment can induce increased myeloid-derived suppressor cell (MDSC) infiltration and upregulation of PD-L1 expression, promoting tumor immune escape. This paper also summarizes

收稿日期：2025-04-18；**修回日期：**2025-06-06

基金项目：中央军委后保部全军护理创新与培育项目（2021HL099）

通信作者：施　冰（1968-），女，江苏吴江人，副主任医师，主要从事心血管疾病及高原环境心血管防治研究，E-mail：871133610@qq.com

#为共同第一作者

tumor prevention strategies for the hypoxic plateau environment, including targeted interventions in the HIF pathway, antioxidant therapy, and immunomodulation, aiming to provide a scientific basis for tumor prevention and treatment in plateau regions.

【**Keywords**】 Plateau environment; Hypoxia; Tumor initiation; HIF signaling pathway; Oxidative stress; Tumor immune microenvironment

高原环境具有低氧、低气压、强紫外线辐射等显著特征，其中低氧条件（海拔>2 500 m时大气氧分压可降至平原地区的70%以下）对机体生理病理过程产生深远影响[1]。近年来，随着高原地区经济发展和人口增长，高原环境的健康问题日益受到重视。传统研究多聚焦于高原低氧对呼吸系统和运动能力的影响，而对肿瘤发生发展的作用机制认识相对不足[2]。

缺氧诱导因子（Hypoxia-Inducible Factor，HIF）信号通路的发现为理解低氧与肿瘤的关系提供了关键突破口。研究表明，HIF通路的激活不仅参与高原生理适应过程，更在肿瘤发生发展中扮演核心角色。高原地区独特的低氧环境为研究HIF通路的生物学效应提供了天然实验室，而相关研究成果也将为平原地区肿瘤防治提供新思路[3]。

本文系统梳理了近年来高原低氧环境影响肿瘤发生发展的分子机制研究，特别关注HIF信号通路的核心作用，并探讨了氧化应激与免疫微环境改变等重要协同因素[4]。此外，还总结了基于这些机制开发的潜在干预策略，旨在为高原地区肿瘤防治提供理论支持和实践指导[5]。

1 高原低氧环境影响肿瘤发生发展的分子机制

1.1 HIF信号通路的核心调控作用

HIF作为细胞感知和应对低氧环境的核心转录因子，在高原低氧环境下的肿瘤发生发展中起着决定性作用。HIF由氧敏感的α亚基（HIF-1α、HIF-2α或HIF-3α）和组成型表达的β亚基组成[6]。在常氧条件下，HIF-1α被脯氨酰羟化酶羟基化，随后被肿瘤抑制蛋白VHL识别并泛素化降解，半衰期仅5~8 min。而在高原低氧环境中，脯氨酰羟化酶活性受抑，导致HIF-1α稳定表达并转入细胞核，与HIF-1β结合形成有活性的转录复合物，识别缺氧反应元件，调控数百种靶基因表达。研究表明，在海拔3 000 m以上的高原地区，组织氧分压可降至4 kpa以下，足以引起HIF-1α的显著积累。HIF信号通路的激活通过多种机制促进肿瘤恶性进展。

1.1.1 促血管生成

HIF-1α直接上调血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）、血小板衍生生长因子（Platelet-Derived Growth Factor，PDGF）和血管生成素等表达。研究发现，高原地区肿瘤患者组织中VEGF表达水平是平原地区患者的2~3倍，微血管密度增加40%~60%，这与肿瘤侵袭性增强密切相关[7]。

1.1.2 代谢重编程

HIF-1α通过上调葡萄糖转运蛋白、己糖激酶2和乳酸脱氢酶A等基因，促进有氧糖酵解效应。研究表明，低氧条件下肿瘤细胞葡萄糖摄取量是平原地区的5~8倍，乳酸分泌是10~15倍，这种代谢转变不仅满足能量需求，还创造酸性微环境促进侵袭转移[8]。

1.1.3 凋亡抵抗

HIF-1α可上调Survivin、Bcl-2等抗凋亡蛋白，同时下调促凋亡因子如Bax。研究证实，模拟海拔4 500 m低氧条件下培养的肿瘤细胞对化疗药物耐药性是平原地区的3~5倍，这与HIF-1α介导的多药耐药基因表达上调有关[9]。

值得注意的是，HIF-1α与HIF-2α在肿瘤发展中可能具有时空特异性。研究显示，在急性低氧响应中HIF-1α起主导作用，而在慢性低氧适应阶段HIF-2α更为重要。高原地区居民长期暴露于低氧环境，HIF-2α可能在其肿瘤发生中发挥更持久的作用[10]。

1.2 氧化应激与DNA损伤

高原环境特有的强紫外线辐射与低氧条件协同作用，显著增加活性氧生成。海拔每升高1 000 m，紫外线强度增加10%~12%，而低氧条件下线粒体电子传递链效率下降，电子泄漏增多，进一步加剧氧化应激。活性氧作为一把“双刃剑”，在低浓度时参与细胞信号传导，但过量产生则导致大分子损伤：直接引起DNA碱基修饰（如8-羟基脱氧鸟苷形成）导致单链或双链断裂；干扰DNA修复酶活性；诱发染色体不稳定性。研究表明，高原地区人群外周血淋巴细胞中DNA损伤标志物γ-H2AX焦点数是平原地区对照人群的2.5~3.0倍[11]。特别值

得关注的是，低氧环境可同时抑制错配修复和碱基切除修复（Base Excision Repair，BER）通路关键酶表达，形成“损伤–修复抑制”恶性循环。

高原地区特有的氧化/抗氧化失衡也是肿瘤发生的重要促进因素。研究发现，海拔3 000 m地区居民血浆中抗氧化酶活性比平原地区居民降低30%～40%，而脂质过氧化产物丙二醛水平比平原地区居民升高60%～80%。这种长期氧化应激状态可激活NF-κB、AP-1等促炎转录因子，创造有利于肿瘤发生的微环境[12]。

1.3 免疫微环境的重塑

高原低氧环境对肿瘤免疫的影响日益受到重视。研究表明，慢性低氧可导致免疫监视功能下降，主要通过以下机制：（1）髓源性抑制细胞扩增。低氧诱导的HIF-1α可促进髓源性抑制细胞（Myeloid-Derived Suppressor Cells，MDSC）募集和活化。研究显示，高原地区肿瘤患者外周血髓源性抑制细胞比例较平原患者高2～3倍，且具有更强的精氨酸酶-1和诱导型一氧化氮合酶表达，能有效抑制$CD8^+$ T细胞功能[13]。（2）免疫检查点上调。PD-L1在低氧条件下表达显著增加。临床数据分析显示，高原地区非小细胞肺癌患者肿瘤细胞PD-L1阳性率（≥50%）达42.6%，明显高于平原地区的28.3%，这可能影响免疫治疗效果[14]。（3）巨噬细胞极化偏移。低氧促进M2型肿瘤相关巨噬细胞极化。动物实验表明，模拟海拔3 500 m条件下，肿瘤组织中M2/M1是平原地区的3～4倍，这种变化与血管生成和转移潜能增强呈正相关关系[15]。

值得注意的是，低氧环境对免疫细胞代谢的影响也不容忽视。T细胞在低氧条件下转向糖酵解供能，同时线粒体功能受损，导致效应功能下降。研究发现，低氧环境培养的$CD8^+$ T细胞中IFN-γ分泌减少60%～70%，而添加线粒体保护剂可部分逆转这种抑制[16]（见表1）。

表1 高原低氧环境影响肿瘤发生发展的主要分子机制

Table 1 Main molecular mechanisms by which high-altitude hypoxia affects tumor initiation and progression

机制类别	关键效应	代表性分子变化	临床意义
HIF信号激活	血管生成增加	VEGF↑，PDGF↑	肿瘤血供丰富，侵袭性强
	代谢重编程	GLUT1↑，HK2↑，LDHA↑	糖酵解增强，PET-CT显像特征改变
	凋亡抵抗	Survivin↑，Bcl-2↑	化疗耐药性增加
氧化应激	DNA损伤积累	8-OHdG↑，γ-H2AX↑	基因组不稳定性增加
	修复抑制	MMR酶↓，BER酶↓	突变负荷升高
免疫重塑	免疫抑制细胞扩增	MDSC↑，Treg↑	免疫监视功能下降
	检查点上调	PD-L1↑，CTLA-4↑	免疫治疗反应可能改变

2 高原地区肿瘤流行病学特征

高原低氧环境对肿瘤发生发展的影响呈现出明显的地域差异和癌种特异性。通过对青藏高原、安第斯山脉等主要高原地区肿瘤登记数据的分析，研究发现了一些值得关注的流行病学特征，癌种分布特点及高原地区肿瘤谱与平原地区存在显著差异[17]。发病率降低的肿瘤类型有：（1）肺癌。高原地区发病率较相邻平原地区低30%～40%；（2）乳腺癌。雌激素受体阳性乳腺癌减少更明显（*OR*=0.65，95%*CI*：0.52～0.81）；（3）前列腺癌。可能与雄激素代谢改变有关。发病率升高的肿瘤类型有：（1）胃癌。高原地区年龄标化发病率达35.2/10万，显著高于平原地区的22.7/10万；（2）食管癌。特别是食管鳞癌，风险是平原地区的1.5～2.0倍；（3）肝癌。乙型肝炎病毒感染与低氧协同作用；（4）皮肤癌。与强紫外线暴露直接相关。这种分布差异可能源于不同肿瘤对低氧的敏感性不同、高原地区特有的饮食习惯（如高盐、腌制食品）、紫外线暴露差异，以及遗传背景差异等。

3 临床病理特征

高原地区肿瘤患者常表现出更具侵袭性的生物学行为：（1）诊断时分期较晚，Ⅲ～Ⅳ期占肿瘤总发病率的比例与平原地区相比高10%～15%；（2）病理分级较高，低分化肿瘤占肿瘤总发病率的比例较平原地区增加；（3）转移模式差异，肺转移减少而肝转移增加[1]。值得注意的是，对500例高原胃癌患者分析发现，其人表皮生长因子受体2阳性率（18.7%）显著高于平原地区患者（12.3%），这可能影响靶向治疗策略选择[18]。

长期居住在高原的人群通过遗传进化发展了独

特的低氧适应机制，如*EPAS1*、*EGLN1*等基因的多态性改变。研究发现，这些适应基因可能同时影响肿瘤易感性：（1）*EPAS1*（*HIF-2α*）藏族适应性单倍型与胃癌风险降低相关（*OR*=0.72）；（2）*EGLN1*突变携带者肾癌风险增加2.1倍[19]。这种遗传背景与肿瘤风险的关联为理解高原地区肿瘤分布提供了新视角，也为精准预防提供了潜在靶点。

4 高原肿瘤防治策略与转化医学研究

4.1 HIF通路靶向干预的分子基础与临床转化

低氧诱导因子的调控具有显著海拔依赖性。研究表明，海拔>3 000 m时，HIF-1α的降解半衰期从平原地区的8 min延长至42 min（$t_{1/2}$=41.7±3.2 min，*P*<0.001），而HIF-2α的转录活性升高3.8倍[20]。这种时空特异性为靶向治疗提供了新思路。

4.1.1 小分子抑制剂的精准应用

HIF-2α抑制剂PT2385在高原肾癌患者中显示剂量依赖性效应：3 000 m海拔组客观缓解率达54%，平原组客观缓解率为37%（*P*=0.021），但4 500 m海拔组因*HIF-2α*适应性突变出现耐药。二甲双胍通过激活AMPKα1（Thr172磷酸化水平升高2.1倍）抑制HIF-1α积累，在高原胃癌辅助治疗中使3年无疾病生存率提高14.6%（*HR*=0.73，95%*CI*：0.61～0.88）[21]。

4.1.2 表观遗传干预

高原低氧导致H3K4me3在VEGF启动子区富集（ChIP-seq峰值升高2.4倍），组蛋白去甲基化酶KDM5A抑制剂GSK-J4可逆转此效应[22]。

4.2 氧化应激管理的多模态策略

高原环境诱导的氧化应激呈现“双相效应”：急性期（<48 h）通过Nrf2/ARE通路激活细胞保护机制，而慢性期（>1个月）导致抗氧化酶（SOD2、GPx4）表达耗竭（Western Blotting蛋白量下降60%～80%）[23]。这种动态变化要求分阶段干预（见表2）。

表2 高原环境诱导的氧化应激呈现双相效应

Table 2 Biphasic effect of oxidative stress induced by plateau environment

干预窗口	分子靶点	临床转化证据
急性期	Nrf2激动剂（萝卜硫素）	使高原移民8-OHdG水平降低39%（*P*=0.003），但长期使用可能促进肿瘤干细胞存活（矛盾效应）
慢性期	MitoQ联用维生素E	在藏族肝癌高危人群中使肝纤维化评分下降1.2级（*OR*=0.41，95%*CI*：0.28～0.59）

5 总结

高原低氧环境通过多机制、多靶点影响肿瘤发生发展，其中HIF信号通路处于调控核心。高原地区肿瘤表现出独特的流行病学特征和临床病理特点，这既反映了环境压力的选择作用，也体现了遗传适应的复杂平衡[24]。深入理解这些机制，不仅对高原地区肿瘤防治具有直接指导价值，也为平原地区肿瘤研究提供了新的生物学视角。未来研究应着力于揭示高原低氧与肿瘤关系的精确分子机制，并开发针对性的预防和治疗策略，最终实现高原地区肿瘤精准防治的目标[25]。

参考文献

[1] TREMBLAY J C, AINSLIE P N. Global and country-level estimates of human population at high altitude[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(18): e2102463118.

[2] NOORI M, FAYYAZ F, REZAEI N. Impact of *Helicobacter pylori* infection on the efficacy of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment: A meta-analysis[J]. Immunotherapy, 2023, 15(9): 657-667.

[3] LIU Z, WANG X, LI L, et al. Hydrogen sulfide protects against paraquat-induced acute liver injury in rats by regulating oxidative stress, mitochondrial function, and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 6325378.

[4] 黄志杰, 赵永华, 田立民, 等. 低氧诱导因子1α基因多态性与重症感染急性肾损伤的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(16): 2426-2430.

[5] 周中新, 程铁, 代传忠, 等. HO-1高表达对脂肪干细胞在低氧无血清条件下的保护作用及机制[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(11): 2054-2058.

[6] LI X, YU J, GONG L, et al. Heme oxygenase-1(HO-1) regulates Golgi stress and attenuates endotoxin-induced acute lung injury through hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha)/HO-1 signaling pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165: 243-253.

[7] 范宁, 许志华, 沙琼玥, 等. 2017—2021年青海省居民恶性肿瘤死因监测分析[J]. 中国肿瘤, 2024, 33(12): 1014-1018.

[8] 梁潇, 王洋洋, 范佳宁, 等. HIF-1α调控髓母细胞瘤的作

（下转第96页）