高海拔视网膜病变的研究进展

张文芳[1#]，叶 强[1,2#]，胡笳乐[1]

1 兰州大学第二医院 眼科，甘肃 兰州 730030；2 兰州大学 第二临床医学院，甘肃 兰州 730030

摘要：高原环境通常具有低气压、低氧分压、强紫外辐射及气候干燥等特征，当机体快速进入高原地区，可引发机体多个系统的损伤。高海拔视网膜病变（HAR）主要的临床表现为视网膜出血、血管扩张、视神经盘水肿及视网膜血管微循环异常，甚至患者视觉功能下降。近年来，随着高原旅游、科学考察及人员流动的增加，HAR的发生率呈现出上升的趋势。本研究系统论述了高原环境的特征、HAR的流行病学和临床特点、发病机制及临床防治的进展，重点从分子和细胞信号通路层面深入阐述高原低压低氧、氧化应激、神经细胞损伤等在HAR的病理机制，并结合甘肃省地理特点探讨其在HAR研究和防治中的独特价值及未来研究方向。

关键词：高原环境；高海拔视网膜病变；低压缺氧；氧化应激；机制

中图分类号：R774.1 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20260023

Progress in research on high-altitude retinopathy

ZHANG Wenfang[1#], YE Qiang[1,2#], HU Jiayue[1]

1 Department of Ophthalmology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China;

2 The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: The plateau environment is characterized by low atmospheric pressure, low oxygen, strong ultraviolet radiation and the dry climate. A rapid exposure to high-altitude areas could result in damage to multiple systems of the human body. High-altitude retinopathy (HAR) is a typical complication occurring during the exposure to plateau conditions. Its dominant clinical manifestations include retinal hemorrhage, retinal vascular dilation, optic disc edema, abnormalities of retinal microcirculation and varying degrees of visual function impairment. In recent years, with the increasing frequency of high-altitude tourism, scientific exploration, and population mobility, the incidence of HAR has shown a rising trend. This review systematically revealed the characteristics of the plateau environment, the epidemiology and clinical features of HAR, as well as recent advances in the pathogenesis and clinical prevention and treatment. Particular emphasis was placed on the molecular and cellular signaling pathways involved in its pathological mechanisms, including hypobaric hypoxia, oxidative stress and neural cell injury. Furthermore, the peculiar geographical characteristics of Gansu Province were discussed in relation to their worth for research on the pathogenesis, prevention and future directions of it.

Keywords: plateau environment; high-altitude retinopathy; hypobaric hypoxia; oxidative stress; mechanism

近年来，随着高原地区交通的日益便利及旅游业的快速发展，全球每年吸引数以百万计的游客、科研人员等前往高原地区，而且人们在高原地区主要进行户外活动[1]。当机体从低海拔地区

收稿日期：2026-02-10 **修回日期：**2026-02-18 **接受日期：**2026-03-01

基金项目：朗视界·沐光明中青年眼科科研项目（BCF-KH-YK-20240906-03）；兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划资助项目（CYXZPT2025-04，CYXZ2023-09）；兰州大学萃英基金科研项目（CY2022-HL-B11）

作者简介：张文芳，女，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向为眼科常见疾病及高原眼底病，e-mail：zhwenf888@163.com，通信作者

共同第一作者

快速进入高海拔地区（海拔2 500 m以上）时，由于大气压、氧含量等因素发生剧烈变化，超出机体的自我调节能力，可能会引起急性高原反应；严重时，可导致高原脑水肿、高原肺水肿或高海拔视网膜病变（high-altitude retinopathy, HAR），且起病急骤，可导致患者休克甚至死亡，且海拔越高，反应可能会越重[2-3]。近些年来，HAR受到了临床医生和科研人员的高度重视，一方面是因为HAR的临床危害大，可导致患者视觉功能受损，严重时可致盲；另一方面，其与高原脑水肿和高原肺水肿的发生和发展密切相关，临床中，HAR可作为判断高原脑水肿和高原肺水肿发生的重要预警体征，尤其是当视神经盘水肿出现时，往往提示着脑水肿的发生[3]。因此，HAR被视为急性高原反应其他系统严重低压低氧反应的直观“窗口”或“预警信号”。目前对于HAR具体的发病机制尚未完全阐明，可能与血-视网膜屏障（blood-retina barrier, BRB）完整性破坏、氧化应激、细胞凋亡等多种机制以及其协同作用有关[4]。为了更加全面并深入地了解高原环境与HAR的关系，本研究基于现有的研究结果，总结和梳理高原低压低氧环境对眼底组织的影响及可能的病理机制，旨在为HAR的防治提供新的理论依据，以期为进一步的深入研究HAR提供参考。

1 高原环境的生理学特点

1.1 低气压与低氧环境

与低海拔地区不同的是，高原地区的气压和氧分压明显更低；随着海拔的升高，大气压及氧分压会逐渐下降。标准大气压是101.325 kPa，但海拔每升高9 m，大气压下降约100 Pa。此外，海拔每升高100 m，氧分压下降约1.2 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）或者空气中含氧量下降约0.16%[5]。全球高海拔地区众多，例如珠穆朗玛峰、乞力马扎罗山、阿空加瓜山、阿尔卑斯山脉（包括勃朗峰）以及高加索山脉（包括厄尔布鲁士山）。全球约有1.4亿人居住在海拔2 500 m以上的地区，且每年吸引着约1亿游客前往，在海拔3 000 m处，氧分压约为海平面值的70%，而在海拔5 000 m处，则下降至50%，氧分压急剧下降[1, 6]。当机体暴露于高海拔地区后，在数小时内可能会引发一系列生理应激反应，这是由于高海拔地区大气压和氧分压的下降所致，而这种高海拔地区氧分压降低的情况称为低压性缺氧。

1.2 强紫外辐射

由于高原地区空气稀薄，紫外线的吸收和散射减少，紫外辐射强度会显著增强。尤其是海拔3 000 m以上的地区，紫外线辐射水平约为平原地区的2倍[6]。强烈的紫外线辐射对人体皮肤和眼睛造成的影响最为显著。不仅会导致皮肤晒伤，还会引起急性皮肤炎症损伤。在眼部，高强度的紫外辐射会增加角膜、晶状体、视网膜黄斑的损伤和病变[4, 7]。

1.3 寒冷与干燥

寒冷和干燥也是高原地区重要的环境特点，高海拔地区全年气温偏低，且昼夜温差大。例如，海拔每升高1 000 m，气温约会下降6 °C[1, 4, 7]。这些环境特点对体温调节构成显著威胁，增加了冻伤和与寒冷相关疾病的风险，并对血液循环和新陈代谢等生理过程产生一定的影响。

1.4 甘肃省地理特点和优势

甘肃省地理位置较为特殊，是连接中国青藏高原和内陆平原的重要地理走廊，具有明显的地形、气候和生态多样性[8]。甘肃省的海拔呈显著的阶梯式上升，地貌复杂。这些地理特性不仅导致了甘肃地区特色疾病谱多样，还为研究高原性疾病的病理机制与临床防治提供了得天独厚的自然条件。

2 HAR的临床特征

2.1 定义

HAR是指人体快速地暴露在高原低压低氧环境后，视网膜、视神经等相关结构和功能发生可逆性或不可逆性病变，它既可以是高原反应全身性疾病的一部分，又可以单独发生。其典型临床表现包括视网膜或玻璃体积血、渗出、视网膜静脉扩张、视神经盘出血、视乳头充血和视神经盘水肿等[3-4]。

2.2 流行病学特征

随着人们在高原活动的日益频繁，HAR的发生率呈上升趋势。研究[9]发现，74%的人群在海拔超过4 877 m后会发生HAR，90%的人在海

拔超过7 620 m后可发生HAR。此外，视网膜血管扩张作为最常见的眼底体征，在海拔6 962 m的阿空加瓜山的发生率可高达100%[10]。根据Frayser等[11]、Barthelmes等[12]的研究，在海拔5 334 m处时，视网膜出血的发病率可达36%，而当海拔增加至6 265 m处时，视网膜出血的发病率增加到79%。需要注意的是，高龄体弱或既往患有贫血、心肺疾病、高血压的个体HAR更易发生。

2.3 HAR的临床特征

2.3.1 主观症状

HAR多被认为是自限性疾病，多数患者无明显自觉症状，仅在眼底检查中可能会发现异常。但是，部分患者可出现明显的症状，如视物模糊、眼前暗点、视力下降或视野缺损，但是临床中也可观察到永久性盲的患者[3, 13]。

2.3.2 眼底体征

眼底体征通常主要表现为视网膜血管迂曲扩张、视网膜出血、玻璃体混浊或出血、视神经盘出血、视乳头充血、渗出和视神经盘水肿等，但是极少累及黄斑区[4]。根据患者血压和红细胞数量的变化，可将HAR分为3型。（1）高血压型：患者血压往往会率先升高，视网膜浅层血管出血，且多位于视网膜动脉旁和视神经盘的附近，表现为点状、条状、火焰状或片状；（2）红细胞增多症型：患者血红蛋白水平升高，视网膜静脉出现迂曲扩张，分支增加，可表现为串珠样、腊肠状及袋状改变；（3）混合型：兼具上述两型的眼底改变[14]。可根据眼底的表现，将HAR分为4个等级[7, 9]。

3 HAR的机制研究进展

HAR的发病机制较为复杂，其核心的病理生理过程主要是缺氧−细胞氧化应激−炎症−细胞损伤或死亡的级联反应[4]。近年来，随着全球各地有关HAR的报道增加以及对HAR的深入研究，对于HAR的发病机制有了更加清晰的认识。

3.1 建立HAR动物模型

为了突破限制和探索HAR的病理机制和防治措施，Wang等[3]，叶强[7]率先利用HA-6型高原环境模拟实验舱建立了稳定且可靠的动物模型。该模拟实验舱的压力为0~−0.06 MPa，通过调节可模拟的海拔高度为0~10 000 m，温度为20~30 °C，湿度为28%~48%。先前，通过不同的模拟海拔高度（1 500、3 000、5 000、8 000 m）建立了梯度大鼠或小鼠缺氧模型，设置不同的缺氧时间（2、6、12、24、48、72 h），系统性地观察了海拔高度及时间对视网膜组织的影响。结果显示，通过HA-6实验舱模拟海拔高度5 000 m的环境条件（氧分压约11.3 kPa），缺氧时间超过6 h，就可以建立稳定的高海拔视网膜损伤模型，可观察到显著的视网膜组织学改变[3, 7]。模型[3, 7]填补了既往研究的空白，首次将低压与低氧双重因素耦合，更加真实地模拟了急进高原人群的实际暴露场景，为后续系统探讨HAR发生发展中的时空动态变化以及深入探索其病理机制以及临床药物防治奠定了坚实基础，并推动了高原眼科学甚至高原疾病的研究迈向了新的高度。

3.2 视网膜血管调节异常

视网膜血管调节异常是临床中HAR患者最为直观的体征。低氧可诱导交感神经兴奋、血管收缩，血流动力学改变，并诱导产生众多因子，而缺氧诱导因子（hypoxia-inducible factor, HIF）1是缺氧/缺血性血管反应的核心调控因子，它不仅驱动数百个参与血管反应性、血管生成、红细胞生成、代谢重编程以及基因转录激活，例如红细胞生成素、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、葡萄糖转运蛋白−1、丙酮酸脱氢酶激酶−1、BCL2/腺病毒E1B 19 kDa相互作用蛋白−3和碳酸酐酶Ⅸ等[15]。在缺氧条件下，会激活血管自我调节功能，以确保所有的细胞都能获得充足的氧气。但是急性缺氧或血管调节失控，机体过度生成红细胞生成素、VEGF等因子，会导致红细胞增多，微循环灌注异常，血管扩张、血管渗漏等不利结果[16]。而视网膜血流量的增加可能会导致静脉回流受限，观察到视网膜动脉和静脉的直径均增大，血管发生迂曲和扩张，血流动力学发生改变[17]。Li等[18]观察到高原缺氧后大鼠视网膜的血管结构紊乱，毛细血管扩张，以及HIF-1α/内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮通路被激活；给予大鼠红景天后可提高视网膜中央动脉的血流动力学指标，并改善低压缺氧损伤视网膜血管内皮细胞超微结构中的紧密连接结构，并降低肿胀线粒体的比例，上调VE-钙黏蛋白和紧密连接蛋白−1（zonula occludens-1, ZO-1）蛋白水平。

研究[19]发现，视网膜胶质细胞在维持视网膜内环境稳定、调节水离子平衡以及调节血管稳定性等方面发挥重要作用。其中Müller细胞是视网膜组织中最主要的胶质细胞之一，其可通过水通道蛋白和内向整流钾通道共同调节细胞内外的水分和离子稳态。在低压缺氧暴露后，Müller细胞显著肿胀，伴随水通道蛋白和内向整流钾通道表达显著上调，可能导致细胞内水分潴留和离子稳态紊乱，诱导组织水肿。上述结果提示高原缺氧诱导的视网膜血管调节功能异常在HAR的发生发展中可能发挥着重要作用，也为后续深入探索血-视网膜屏障奠定了一定的基础。

3.3 BRB被破坏

BRB是位于血液和视网膜组织之间的一种具有高度选择性屏障结构，是维持视网膜内环境稳态的关键，被分为内屏障和外屏障[20]。而视网膜毛细血管内皮细胞、基底膜以及周围的周细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞通过紧密连接形成内血视网膜屏障（inner blood-retinal barrier, iBRB），iBRB具有防止血液循环中的潜在有害分子、大分子、炎症因子等随意进入视网膜组织，同时还能保障视网膜神经元所需的营养物质等精准地到达并维持正常的生理环境[21]。研究[20]表明，缺氧会导致iBRB破坏，增加血管通透性，从而促进血管源性水肿及出血的发生。内皮细胞的通透性主要受内皮细胞间紧密连接和黏附连接动态调控。血管内皮钙黏蛋白作为主要的黏附连接，主要调控视网膜血管的通透性[22]。此外，紧密连接相关蛋白——标志蛋白ZO-1表达降低会导致iBRB发生破坏[19-20]。在急性低压缺氧损伤的大鼠视网膜模型中，红景天通过上调VE-钙黏蛋白和ZO-1蛋白水平，并下调HIF-1α/内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮信号通路，改善了低压缺氧诱导的视网膜渗漏[19]。而当HIF-1α表达上调时，会刺激一氧化氮的产生，进而诱导血管舒张和血管生成[4, 19]。HIF-1α调节参与血管稳态的下游靶基因表达，进而影响视网膜毛细血管内皮细胞紧密连接的完整性，并增加血管通透性。最新研究[23]发现烟酰胺单核苷酸对高海拔低压低氧诱导的BRB破坏具有保护作用，其机制是烟酰胺单核苷酸通过调节内皮细胞内活性氧水平和Src/PI3K/Akt信号通路来保护内皮屏障。低压缺氧暴露后小鼠视网膜血管内皮细胞中活性氧水平显著升高，并且进一步激活Src/PI3K/Akt信号通路的表达，导致紧密连接蛋白表达显著下降，进而导致了BRB通透性的增加。当补充烟酰胺单核苷酸后能够显著地降低活性氧水平，并抑制Src/PI3K/Akt信号通路的过度激活，从而提升内皮细胞紧密连接蛋白的表达，减轻小鼠BRB损伤和组织水肿[23]。这些结果不仅阐释了BRB与HAR之间的关系，更为深入研究分子信号在HAR中的具体作用及机制提供了基础。

3.4 氧化应激与细胞凋亡

在急性高原暴露后，血浆/血清、红细胞或肌肉等组织中氧化应激水平显著升高[24]。氧化应激水平升高可诱导线粒体损伤、炎症反应、细胞凋亡甚至功能异常[4, 23]。缺氧条件下，活性氧生成增加已被证实，线粒体是活性氧产生的主要来源，缺氧可导致线粒体电子传递链复合物I快速释放活性氧[25]；导致内源性抗氧化防御系统失衡，如锰超氧化物歧化酶、琥珀酸脱氢酶、细胞色素C氧化酶等活性下降[26]。最新研究[3]中，活性氧水平随着小鼠在低压低氧环境暴露时间的延长而显著升高，并与细胞凋亡的严重程度呈正相关。例如，Bax、细胞色素c、切割型半胱天冬氨酸蛋白酶-3、多聚ADP核糖聚合酶1以及肿瘤坏死因子-α水平显著升高，表明线粒体依赖性细胞凋亡途径被激活。另外，TUNEL染色显示视网膜神经节细胞层和内核层中细胞凋亡数量明显增加。转录组测序分析发现，模型组视网膜组织中与氧化应激和细胞凋亡相关的多条信号通路被富集，其中JAK-STAT信号通路尤为显著。进一步的研究发现，白血病抑制因子及其受体表达在模型组中显著升高，并且还伴随JAK1和STAT3磷酸化水平的增加。这些结果表明氧化应激和线粒体依赖性细胞凋亡在HAR中持续增强，白血病抑制因子-JAK1-STAT3信号通路可能在缺氧应激反应和神经保护调控中发挥一定作用[3]。这些发现不仅揭示了HAR的潜在分子机制，如JAK-STAT信号通路及炎症反应，也为深入探究炎症反应和细胞凋亡与HAR的研究提供了思路。

3.5 小胶质细胞激活与炎症反应

视网膜组织中存在多种免疫相关细胞，如小胶

质细胞和Müller细胞，在缺氧刺激下可迅速被激活[27-28]。小胶质细胞是视网膜中的固有免疫细胞，与其他胶质细胞和神经元之间存在相互作用。先前的研究发现，急性高海拔暴露后小鼠视网膜组织中白介素-1β、VEGF A、HIF-1α表达水平均明显升高，血清炎症因子如肿瘤坏死因子-α、白介素-1β及白介素-6等也显著升高[28]。急性高海拔暴露后，小鼠视网膜内小胶质细胞数量增加，且在持续缺氧损伤期间，活化的小胶质细胞会发生迁移现象[29]。此外，这些活化的小胶质细胞主要分化为促炎亚型，在不同时间点，连接蛋白43（Cx43）免疫反应性增强，证实了小胶质细胞的激活和迁移参与HAR的病理过程，Cx43的动态变化和白介素-1β的上调可能与小胶质细胞的炎症激活密切相关[29]。另一项研究[30]中，小鼠急性高海拔暴露后，视网膜神经节细胞结构和功能明显受损，同时伴随明显的炎症反应和小胶质细胞活化，表明炎症反应可能是高原视网膜病变的重要病理基础之一。综上所述，小胶质细胞介导的炎症反应可能是HAR的重要机制之一，对其相关信号通路进行调控可能为高原眼底病的防治提供新的研究方向。

3.6　线粒体质量控制和功能障碍

线粒体功能异常与HAR的病理机制密切相关。线粒体功能和结构的完整性在高能量需求的细胞和组织中至关重要[31]。线粒体驱动并参与多种重要的细胞功能，包括氧化还原稳态、氨基酸代谢和应激信号传导等[32]。线粒体质量控制是维持细胞线粒体稳态和功能的关键，由线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬和蛋白稳态维持等多种机制构成，通过动态调节线粒体数量、形态和功能，限制线粒体的氧化损伤来确保线粒体质量并维持其正常功能，当线粒体质量调控和功能严重障碍以及受损线粒体清除不足时会启动细胞死亡程序[32-33]。

线粒体DNA属于核外遗传物质，在核基因的共同作用下可编码多种蛋白，如线粒体呼吸链关键蛋白，在细胞能量代谢中具有不可替代的作用。线粒体生物合成调控的核心是多种转录激活因子和共激活因子，包括过氧化物酶体增殖激活受体γ共激活因子-1α、核呼吸因子1和2以及过氧化物酶体增殖激活受体α。这些因子响应细胞能量状态、氧化还原变化和环境信号，激活参与线粒体DNA复制、线粒体蛋白合成和呼吸链组装的基因[31]。

线粒体动力学是指线粒体发生融合与分裂的动态过程，根据细胞所处的状态，线粒体的形态、数量、分布和功能进行动态变化。线粒体融合过程中最主要的调控因子为线粒体融合蛋白1、线粒体融合蛋白2及视神经萎缩蛋白1。线粒体分裂的调控因子为动力相关蛋白1。线粒体分裂与融合之间的平衡对于维持线粒体在稳态或病理条件下的最佳功能至关重要。尤其在清除受损线粒体、线粒体DNA损伤修复、提高氧化磷酸化效率、增强细胞对缺氧和应激的耐受性，是控制线粒体质量的核心。而清除受损线粒体的这一过程，一般是通过线粒体自噬途径实现且线粒体自噬与线粒体分裂密切相关[32]。

线粒体自噬是一种细胞通过自噬途径选择性降解过剩或缺陷线粒体的机制。其目的是维持细胞内线粒体的质量和数量[31-32]。该过程不仅清除受损或功能缺陷的线粒体，还会根据不断变化的代谢需求调节线粒体的数量。线粒体自噬也是质量控制的关键组成部分，能够识别并标记严重受损的线粒体以便及时清除。线粒体自噬的机制涉及两条主要途径，即PINK1/Parkin途径（又称为经典通路）和B细胞淋巴瘤2相互作用蛋白3途径。

线粒体蛋白稳态维持线粒体蛋白的合成和运输对于维持细胞器的完整性和功能至关重要。前体蛋白含有线粒体靶向序列，有助于它们被精确递送到特定的线粒体区室，从而确保其定位正确并整合到功能中。这一多步骤过程需要转录、翻译、转位、折叠和插入的精确协调，并受到严格的质量控制，且该过程不仅对维持线粒体功能的正常运转至关重要，对细胞整体稳态也具有显著影响[33]。尽管线粒体质量控制和功能障碍在HAR的研究尚未见系统报道，但是，最近研究[23, 30]中发现模拟高原缺氧暴露后，小鼠视网膜线粒体DNA损伤增加，透射电镜观察到自噬体的变化，提示线粒体质量控制和功能障碍可能在HAR的发生发展中发挥作用，这也将是我们未来研究的重点。另外，AMPK/mTOR信号通路对线粒体质量控制和功能发挥着重要的作用[31, 34]，也将是未来探究HAR的机制及治疗的重要方向。

3.7　内质网应激

内质网应激是细胞在氧化应激或能量代谢紊

乱等环境不良刺激时，产生的一种应激反应[35]。当内质网内未折叠或错误折叠的蛋白不能被及时清除时，未折叠蛋白反应可被显著激活，若应激持续存在则可能会诱导细胞损伤或细胞凋亡[36]。因此，我们率先探索了内质网应激与HAR之间的潜在关系。研究[37]结果显示，低压低氧暴露后视网膜神经节细胞数量不仅显著减少，并伴有葡萄糖调节蛋白78、C/EBP同源蛋白等内质网应激相关蛋白表达明显升高，提示内质网应激可能参与了HAR细胞死亡。进一步给予内质网应激抑制剂处理后，可显著地降低C/EBP同源蛋白和细胞凋亡相关指标表达水平并缓解了视网膜细胞损伤。这些结果表明，在高原缺氧环境下内质网应激反应被显著激活，并通过激活细胞凋亡途径参与视网膜神经细胞的损伤过程。因此，未来靶向内质网应激相关信号通路的干预可成为新的研究方向。

4 问题与展望

基于先前构建的HAR动物模型，融合高原医学以及眼科学的前沿研究进展，不断地深入探索了HAR的发病机理。HAR的发生发展并非由单一因素所驱动，而是由多种不同的分子病理通路共同作用的结果，核心的病理机制涉及了视网膜血流动力学改变、BRB破坏、氧化应激与细胞凋亡、炎症反应、线粒体功能障碍以及内质网应激等多个方面。虽然HAR的机制研究已经取得了一定的进展，但仍存在许多亟待解决的难题。目前HAR的分子机制尚未被完全阐明，现有的研究多集中于单一信号通路或某个病理过程，研究的深度不够，缺乏不同机制之间的相互作用及其在组织病理发生发展中的时空动态变化和整体调控网络的全面认识。例如，HIF-1α信号与氧化应激反应关系密切，其并非孤立存在，可激活多条通路，如核因子κB及JAK-STAT等，但是目前缺乏其整体调节的研究。此外，目前临床中HAR的防治手段有限，烟酰胺单核苷酸通过调节内皮细胞内活性氧水平以及Src/Pi3k/Akt信号通路发挥保护内皮屏障的作用，这为HAR的临床防治提供了新视角。未来，可以结合多组学技术（如转录组学、蛋白质组学和代谢组学）系统地分析高原低氧环境下视网膜组织的病理调控网络，进一步阐明氧化应激、线粒体功能障碍及内质网应激等多种机制之间的联系和相互作用；并依托甘肃省地理特点，深入探究氧化应激与细胞器功能之间的关系，尤其是线粒体功能障碍、线粒体自噬在HAR中发挥的作用，有望进一步阐明其分子机制及为临床防治提供新的思路。

利益冲突声明 所有作者声明不存在任何的利益冲突。

作者贡献声明 张文芳：提出主题及方向、设计框架、论文修改；叶 强：撰写初稿及修订；胡笳乐：文献检索与整理、参与论文初稿撰写及修订。

参考文献

[1] SHARMA P, MOHANTY S, AHMAD Y. A study of survival strategies for improving acclimatization of lowlanders at high-altitude[J]. Heliyon, 2023, 9(4): e14929.

[2] 齐平, 蒋贤森, 王晓娟, 等. 高原缺氧和氧化应激: 作用机制及治疗新方法[J]. 兰州大学学报(医学版), 2025, 51(11): 88-94.

[3] WANG H, YE Q, HUANG S J, et al. Time-resolved oxidative stress and apoptosis in murine retina under acute hypobaric hypoxia with parallel activation of the LIF-JAK-STAT3 axis[J]. Molecular neurobiology, 2026, 63(1): 366.

[4] HAN C, ZHENG X X, ZHANG W F. High altitude retinopathy: an overview and new insights[J]. Travel medicine and infectious disease, 2024, 58: 102689.

[5] 杜文彬. 浅谈阿里地区高原环境特点及其对驻防官兵健康危害的预防措施[J]. 灾害医学与救援(电子版), 2018, 7(1): 40-42.

[6] QIAO Y J, CHENG R Y, LI X H, et al. Plateau environment, gut microbiota, and depression: a possible concealed connection[J]. Current issues in molecular biology, 2025, 47(7): 487.

[7] 叶强. PEDF及线粒体损伤与急性高原眼病相关性研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2024.

[8] 潘月斌. 走遍甘肃——地理大课堂[J]. 地理教学, 2020, (17): 2, 65.

[9] WIEDMAN M, TABIN G C. High-altitude retinopathy and altitude illness[J]. Ophthalmology, 1999, 106(10): 1924-1927.

[10] HO T Y, KAO W F, LEE S M, et al. High-altitude retinopathy after climbing mount Aconcagua in a group of experienced climbers[J]. Retina, 2011, 31(8): 1650-1655.

[11] FRAYSER R, HOUSTON C S, BRYAN A C, et al. Reti-

nal hemorrhage at high altitude[J]. New England journal of medicine, 1970, 282(21): 1183-1184.

[12] BARTHELMES D, BOSCH M M, MERZ T M, et al. Delayed appearance of high altitude retinal hemorrhages[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e11532.

[13] 张茜. 急性HAR机制的实验研究[D]. 兰州：兰州大学，2017.

[14] 杨义，张文芳，李玉婷，等. 复方血栓通胶囊对HAR大鼠的保护作用[J]. 国际眼科杂志，2021，21(2)：211-216.

[15] SHINOJIMA A, LEE D, TSUBOTA K, et al. Retinal diseases regulated by hypoxia: basic and clinical perspectives: a comprehensive review[J]. Journal of clinical medicine, 2021, 10(23): 5496.

[16] 牟宏芳，赵以览，张晓静，等. 缺氧及缺氧诱导因子对不同器官相关疾病调控的研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版)，2022，48(5)：72-78.

[17] 赵鑫，杨义，张文芳. HAR发病机制的研究进展[J]. 国际眼科杂志，2018，18(3)：461-465.

[18] LI N, LUO Y Q, LIU X B, et al. Rhodiola tangutica (maxim.) S. H. Fu protects blood-retinal barrier in hypoxia-induced retinal injury rats by down-regulating HIF-1α/ENOS/NO pathway[J]. Journal of ethnopharmacology, 2025, 353: 120325.

[19] HAN C, LI Y T, ZHENG X X, et al. AQP4- and Kir4.1-mediated Müller cell oedema is involved in retinal injury induced by hypobaric hypoxia[J]. Molecular neurobiology, 2025, 62(2): 2012-2022.

[20] O'LEARY F, CAMPBELL M. The blood-retina barrier in health and disease[J]. The FEBS journal, 2023, 290(4): 878-891.

[21] TOMKINS-NETZER O, NIEDERER R, GREENWOOD J, et al. Mechanisms of blood-retinal barrier disruption related to intraocular inflammation and malignancy[J]. Progress in retinal and eye research, 2024, 99: 101245.

[22] LIU D D, XU H, ZHANG C Y, et al. Erythropoietin maintains VE-cadherin expression and barrier function in experimental diabetic retinopathy via inhibiting VEGF/VEGFR2/Src signaling pathway[J]. Life sciences, 2020, 259: 118273.

[23] LIU S Y, DU N, GE K K, et al. NMN supplementation inhibits endothelial cell ROS-mediated src/Pi3k/Akt signaling pathway to protect high-altitude blood-retinal barrier[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2025, 66(4): 51.

[24] QUINDRY J, DUMKE C, SLIVKA D, et al. Impact of extreme exercise at high altitude on oxidative stress in humans[J]. The journal of physiology, 2016, 594(18): 5093-5104.

[25] 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.

[26] OKOYE C N, KOREN S A, WOJTOVICH A P. Mitochondrial complex I ROS production and redox signaling in hypoxia[J]. Redox biology, 2023, 67: 102926.

[27] FAN X Y, CAO S T, FANG Y J, et al. Pro-inflammatory microglia exacerbate high-altitude-induced cognitive impairment by driving lipid droplet accumulation in astrocytes[J]. Antioxidants, 2025, 14(8): 918.

[28] 张先平，王强，黄海月，等. 急性高海拔暴露激活炎症因子对小鼠视网膜的损伤作用[J]. 宁夏医科大学学报，2025，47(11)：1101-1107.

[29] LI Y T, HAN C, ZHANG J P, et al. Microglia activation and migration in retina during acute high-altitude exposure[J]. Experimental eye research, 2025, 261: 110653.

[30] YANG Y, HAN C, SUN Y, et al. Effects of acute high-altitude exposure on morphology and function of retinal ganglion cell in mice[J]. Investigative ophthalmology & visual science, 2024, 65(10): 19.

[31] YE L, FU X Z, LI Q. Mitochondrial quality control in health and disease[J]. MedComm, 2025, 6(8): e70319.

[32] FOGO G M, RAGHUNAYAKULA S, EMAUS K J, et al. Mitochondrial dynamics and quality control regulate proteostasis in neuronal ischemia-reperfusion[J]. Autophagy, 2025, 21(7): 1492-1506.

[33] ATICI A E, CROTHER T R, NOVAL RIVAS M. Mitochondrial quality control in health and cardiovascular diseases[J]. Frontiers in cell and developmental biology, 2023, 11: 1290046.

[34] 吴冰，刘睿，黄慧，等. 白藜芦醇通过AMPK-P53途径调节糖尿病心肌线粒体自噬的研究[J]. 兰州大学学报(医学版)，2020，46(1)：67-71，76.

[35] 张文君，李轶，杨立. 缺氧诱导因子与内质网应激关系的研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版)，2021，47(5)：100-104，110.

[36] 李君芬，邢义涓，吴岳霄，等. 内质网应激在卵巢癌发生发展中的研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版)，2024，50(10)：88-94.

[37] ZHENG X X, HAN C, YANG Y, et al. Inhibition of ER stress mitigates hypobaric hypoxia-induced retinal damage: a simulated high-altitude study[J]. Neuroscience, 2025, 580: 181-193.

(责任编辑：王春燕)