短链脂肪酸对高原缺氧诱导肠屏障损伤的保护作用机制

李 佳[1, 2a, 2b]，齐 平[1, 2a, 2b]，王晓娟[1, 2a, 2b]，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 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室，c 普通外科国家临床重点专科，d 甘肃省普通外科临床医学研究，甘肃 兰州 730000

摘要：高原缺氧对人体健康构成严重威胁，肠屏障功能障碍是其常见并发症。短链脂肪酸是肠道菌群的重要代谢产物，具有多种生物学功能，或为缓解高原缺氧所致肠屏障功能障碍提供新思路。本文综述了高原缺氧引起肠屏障损伤的机制，重点阐述了短链脂肪酸对肠屏障的保护作用及其机制，并展望了短链脂肪酸在高原医学领域的应用前景。研究表明，短链脂肪酸可通过增强肠上皮细胞紧密连接、发挥抗氧化和抗炎作用、调节肠道菌群、改善肠上皮细胞能量代谢等多条途径，有效保护肠屏障。短链脂肪酸在预防和治疗高原缺氧相关肠道损伤方面具有潜在应用价值。未来研究应深入探讨短链脂肪酸的作用机制，并开展更多人体临床试验，为改善高原人群健康提供更有效的干预措施。

关键词：短链脂肪酸；高原缺氧；肠屏障；肠道菌群；氧化应激；炎症反应；肠道微生态；能量代谢

中图分类号：R594.3 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.T20250021

Protective mechanisms of short-chain fatty acids against hypoxia-induced intestinal barrier dysfunction in high altitude

LI Jia[1, 2a, 2b], QI Ping[1, 2a, 2b], WANG XiaoJuan[1, 2a, 2b], ZHANG Lei[1, 2a, 2b, 2c, 2d]

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

Abstract: High-altitude hypoxia poses a significant threat to human health, with intestinal barrier dysfunction being a common complication. Short-chain fatty acids, key metabolites produced by the gut microbiota, exhib- it diverse biological functions and may bring forth new ideas for alleviating intestinal barrier dysfunction caused by hypoxia at high altitudes. This review summarized the mechanisms of high-altitude hypoxia-induced intestinal barrier damage, focusing on the protective effects of short-chain fatty acids and their underlying mechanisms. It also explored the potential applications of short-chain fatty acids in high-altitude medicine. Studies suggested that short-chain fatty acids effectively protect the intestinal barrier through multiple pathways, including strengthening tight junctions, mitigating oxidative stress and inflammation, modulating the gut microbiota, and enhancing energy metabolism in intestinal epithelial cells. Short-chain fatty acids hold promise for pre- venting and treating high-altitude-related intestinal damage. Future research should delve deeper into the mechanisms of action of short-chain fatty acids and more human clinical trials should be conducted to develop effective interventions for improving the health of individuals at high altitudes.

收稿日期：2025-02-18 **修回日期：**2025-03-31 **接受日期：**2025-04-23

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）

作者简介：张 磊，男，主任医师，教授，博士研究生导师，研究方向为肠道微生态与高原健康、肠道微生态与肝病，e-mail：ldyy_lzhang@lzu.edu.cn，通信作者

Keywords: short-chain fatty acids; plateau hypoxia; intestinal barrier; intestinal flora; oxidative stress; inflammatory response; gut microbiota; energy metabolism

高原地区独特的低氧、低气压、低温、干燥和强紫外线环境，严重威胁当地居民健康[1]，其中低氧是重要的影响因素。长期或急性低氧暴露可引起机体消化、循环等多个系统功能紊乱[2]，进而导致一系列生理和病理反应。消化系统受高原缺氧影响，其肠道组织和结构受损明显[3]。研究[4]表明，高原缺氧导致胃肠道血流灌注不足、肠道黏膜缺血缺氧，引起肠上皮细胞损伤、紧密连接破坏、肠道通透性增高，从而导致肠屏障功能障碍。肠屏障是维持机体健康的重要防线，由机械、免疫、微生物和化学屏障共同构成[5]，对维持肠道稳态、调节免疫反应和营养吸收意义重大，其功能受损导致肠道微生态失衡，加剧炎症反应，引发全身性疾病。

短链脂肪酸是肠道菌群发酵膳食纤维等碳水化合物产生的一类脂肪酸，主要含有乙酸、丙酸和丁酸，具有调节肠道微生态、抗炎、抗氧化等多种功能[6]。乙酸为主要的短链脂肪酸，可参与细胞代谢、维护肠道完整性等[7]；丙酸具有抗炎、抗菌特性，可改善脂质代谢[8]；丁酸是结肠细胞主要能量来源，具有调节发育和免疫，减少氧化应激和炎症反应的作用[9]。

随着进藏旅游、高原作业等活动的增加，越来越多的人群暴露于高原环境。因此，深入了解高原缺氧对肠屏障的作用机制，寻找有效的干预措施十分必要。本文综述短链脂肪酸在防治高原缺氧肠损伤的作用机制，为高原医学健康的发展与疾病预防提供新见解。

1 高原缺氧引起肠屏障损伤的机制

高原地区独特的低氧环境是影响人体健康的重要因素之一。研究[10-12]表明，高原缺氧可导致机体多个系统发生一系列复杂的应激反应，其中肠屏障功能障碍是常见并发症之一。肠屏障作为机体的重要组成部分，其完整性对于人体至关重要[13-14]。然而，高原缺氧可引起肠道组织和结构发生氧化应激、炎症反应、肠道菌群失调、肠黏膜屏障结构和功能变化、能量代谢障碍等一系列病理变化，最终导致肠屏障功能受损[12]。

1.1 氧化应激

氧化应激是指机体在遭受有害损伤、刺激时体内的氧化系统和抗氧化系统失衡，超出细胞对氧化损伤的修复能力，从而引起细胞和组织损伤的一种病理状态[15]。机体暴露于高海拔地区的显著特征为机体处于低压缺氧状态[16]，为适应这一环境，机体会产生一系列生理反应，其中包括氧化应激。通过诱导氧化应激反应，使氧化还原稳态被破坏，细胞内原本维持平衡的氧化还原信号通路被干扰，其中线粒体呼吸链在低氧环境下电子传递过程异常，导致活性氧生成显著增加，从而引起脂质、蛋白质和DNA的结构改变[17]。过量且具有强氧化活性的活性氧可直接损伤肠上皮细胞，影响肠上皮的正常功能。此外，氧化应激还可激活炎症反应，进一步加重肠道损伤。

1.2 炎症反应

高原缺氧环境下，机体细胞内的缺氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1α, HIF-1α）等被激活。HIF-1α是细胞应对缺氧的关键调节因子，可以结合到靶基因的缺氧反应元件上，调控一系列基因的表达，其中包括与炎症反应相关的基因，进而启动肠道黏膜炎症反应，如HIF-1α促进趋化因子的表达，引起炎症细胞如巨噬细胞、中性粒细胞等聚集到肠道黏膜，为炎症反应的发生创造条件[18]。另外，过量的活性氧通过激活核因子κB等信号通路，促进炎症相关基因的转录和表达，导致大量促炎细胞因子如肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白介素（interleukin, IL）-1β、IL-6的释放[19]，从而诱发肠道炎症反应。这些促炎细胞因子可进一步加重肠上皮细胞损伤，研究人员[20]建立人结直肠腺癌细胞（Caco-2）模型，用不同浓度的TNF-α处理后发现，随着TNF-α浓度的增加，闭合蛋白（Occludin）和封闭小带蛋白（zonula occludens-1, ZO-1）表达量逐渐减少，致使紧密连接蛋白表达受损，肠道通透性随之增加。此外，炎症反应还可导致肠道菌群失调，加重肠屏障功能障碍[21]。高原缺氧环境引发氧化应激，氧化应激与炎症相互作用形成氧炎症，二

者协同促进疾病进展，加重肠道炎症，进一步损伤肠屏障[22-23]。

1.3　肠道菌群失调

肠道菌群是维持肠道稳态的重要组成部分，其组成结构和功能特性与肠屏障的完整性密切相关[24]。高原缺氧显著改变肠道微环境，依赖氧气进行电子传递的细菌（如厚壁菌门中的需氧芽孢杆菌）生长受抑，丰度降低；而兼性厌氧菌和厌氧菌（如拟杆菌门中的厌氧菌）的代谢酶系统，利用肠道内硝酸盐等有限电子体进行无氧呼吸[25]，从而维持生长和繁殖，导致肠道菌群发生变化[26]。而且，高原缺氧促使机体处于应激状态，以肾上腺素为代表的激素大量分泌，影响肠道蠕动、黏液分泌和血液循环过程，致使肠道细菌的定植部位和时间发生改变。此外，机体免疫系统的功能发生变化，如巨噬细胞、淋巴细胞在低氧条件下功能受抑，对肠道菌群的免疫监视和清除能力下降，导致条件致病菌大量繁殖，肠道菌群平衡被打破。而肠道菌群一旦失调，便会引发肠屏障功能受损，具体表现为肠道通透性增加，并进一步诱发炎症反应级联放大，最终加剧肠道组织损伤[27]。

1.4　肠黏膜屏障结构和功能的变化

肠黏膜是肠道屏障的重要组成部分，由肠上皮细胞、紧密连接、黏液层等共同构成。高原缺氧条件下，过量的活性氧作用于细胞间的紧密连接，如ZO-1、Occludin，使这些蛋白发生氧化修饰，导致其结构和功能改变，直接导致肠上皮细胞损伤。当机体遭受损害时，部分炎症介质（如TNF-α等）可通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路，抑制紧密连接蛋白基因的转录，从而减少紧密连接蛋白表达[6]，细胞间的紧密连接变得疏松，肠道通透性增加。此外，黏液层分泌减少或破坏，导致肠黏膜的免疫稳态遭受破坏，削弱了对病原体的防御能力，同时肠黏膜上皮在缺氧环境中出现缺血、坏死等损伤，进一步破坏了肠道屏障功能[6]。

1.5　能量代谢障碍

在高原地区，随着海拔升高，大气氧分压降低，肠道组织的氧供减少，进而影响肠上皮细胞的能量代谢，导致细胞功能障碍和损伤[28]。在模拟高原低氧环境下培养的肠上皮细胞，线粒体呼吸链复合物Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ的活性均显著降低，三磷酸腺苷生成量较正常氧环境减少。这种能量生成的匮乏直接影响细胞的正常生理功能，如细胞的主动运输、细胞形态的维持以及细胞损伤的修复等。氧供不足，无法应对能量需求，肠道细胞会增强无氧酵解途径补充能量供应，导致肠道内乳酸堆积，进而引发肠道黏膜的损伤和炎症反应[29]。

2　短链脂肪酸对肠屏障的保护作用机制

短链脂肪酸作为肠道菌群的重要代谢产物，在维持肠道屏障功能方面发挥着多重保护作用。

2.1　增强肠上皮细胞的紧密连接

紧密连接是维持肠道屏障完整性的关键结构，短链脂肪酸可通过多种途径增强肠上皮细胞紧密连接。首先，短链脂肪酸可促进紧密连接蛋白的表达和定位[30]，增强细胞间的连接强度，降低肠道通透性。Li等[31]报道丁酸钠通过上调肠上皮细胞中紧密连接蛋白（如Claudin-1、Occludin、ZO-1）的表达，减轻肠上皮屏障损伤。Miao等[32]发现在Caco-2中，丁酸钠激活腺苷5′-磷酸活化蛋白激酶，从而促进紧密连接的重组。其次，短链脂肪酸还可通过调节细胞骨架蛋白的分布，引导紧密连接蛋白正确定位在细胞间，稳定紧密连接结构，减少有害物质的穿透[33]。由此可见，肠屏障完整性的维持依赖于相关蛋白的表达。天然存在的短链脂肪酸通过促进紧密连接的表达和调节细胞间骨架蛋白，从而促进肠屏障的完整性，同时短链脂肪酸与人体的生理环境具有高度的相容性，亦可减少不良反应的产生。

2.2　减轻氧化应激和炎症反应

氧化应激和炎症反应是导致肠屏障损伤的重要因素，短链脂肪酸可通过多种途径减轻氧化应激和炎症反应。第一，短链脂肪酸可清除活性氧，增强抗氧化酶活性，减轻氧化应激对肠上皮细胞的损伤[34]。丁酸钠可通过激活5′-磷酸活化蛋白激酶促进线粒体自噬，保护线粒体，对氧化应激下猪小肠上皮细胞的肠上皮屏障具有保护作用[31]。第二，短链脂肪酸还可通过抑制免疫效应细胞增殖来抑制炎症因子释放，调节免疫细胞功能，减

轻肠道炎症反应，从而保护肠屏障[35]。此外，短链脂肪酸作为G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptor, GPCR）的配体（包括GPR43和GPR41），通过激活抗炎信号级联效应，发挥抗炎作用[36]。在小鼠结肠炎模型[37]中发现，丁酸钠可显著抑制结肠炎小鼠中性粒细胞分泌的促炎细胞因子和趋化因子的产生。第三，短链脂肪酸可以通过对适应性免疫进行调节和影响白细胞募集反应，发挥对肠道炎症的抑制作用[38-39]。综上所述，短链脂肪酸在肠道信号与肠-脑信号[33]的传递过程中发挥着重要作用，展现出其全身性的保护作用。短链脂肪酸能够有效抑制全身炎症反应，缓解肠源性感染等状况，因此在未来疾病的诊断与治疗方面具有显著优势。

2.3 调节肠道菌群平衡

短链脂肪酸在益生菌和病原菌之间的竞争抑制中发挥重要作用[40]。首先，短链脂肪酸释放氢离子调节肠道pH值，抑制有害菌的繁殖，调节肠道微生态平衡。丁酸可诱导双歧杆菌中编码寡肽转运蛋白的基因表达上调，使其能够摄取足够的营养物质，与有害菌形成竞争优势。其次，短链脂肪酸可通过改善肠道微生物菌群失调，有效地预防结肠炎等相关疾病的发生[41]。研究[39]证明，短链脂肪酸可促进有益菌的生长，如双歧杆菌和乳酸杆菌等有益菌具有适应酸性环境的特殊机制，其细胞膜含有特殊的脂肪酸，使其在较低pH值时保持稳定的结构和功能，从而维持肠道菌群平衡。健康的肠道菌群可通过多种机制（如产生抗菌肽、竞争营养物质等）增强肠道屏障功能[42]。

2.4 改善肠上皮细胞能量代谢

肠上皮细胞维持正常功能需要充足的能量供应，短链脂肪酸作为肠上皮细胞的重要能量来源，可为其提供能量支持[36]。研究[43-44]表明，短链脂肪酸通过抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase, HDAC）和组蛋白乙酰化调节细胞增殖和凋亡来改善葡萄糖稳态，增强细胞的代谢活性，维持细胞功能，从而保护肠屏障。在高海拔鼠兔中肠道微生物群产生更多的短链脂肪酸，有助于宿主在低压缺氧环境中维持正常的能量产生和能量摄入效率[45]。天然存在的短链脂肪酸对能量平衡、代谢稳态大有裨益，长期使用安全性更高。

2.5 相关信号通路

短链脂肪酸还与多种信号通路的调控有关。第一，短链脂肪酸可通过激活GPR43，抑制细胞核因子-κB信号通路[46]减轻炎症反应；第二，短链脂肪酸可通过抑制HDAC相关通路，使一些与增殖、分化相关的基因得以表达；第三，短链脂肪酸通过激活GPCRs信号通路，促进细胞生长和修复，增强肠道屏障功能[36]。最后，丁酸盐通过自噬介导wnt/β-Catenin通路抑制结直肠癌细胞增殖[47]。总之，短链脂肪酸通过发挥其多靶点效应（如GPR41/43/109a、HDAC抑制、核因子κB抑制等）同时调控肠屏障的多个关键环节，包括维持屏障完整性、抑制炎症、促进肠道干细胞的增生、抗氧化等发挥更全面作用。

3 总结与展望

本文系统总结了高原缺氧条件下肠屏障损伤的机制，重点剖析了短链脂肪酸的保护效应及其作用原理。短链脂肪酸主要通过增强肠上皮细胞紧密连接、调节肠道菌群、改善肠上皮细胞能量代谢等途径，对高原缺氧诱导的肠屏障损伤发挥保护作用。短链脂肪酸通过“菌群-代谢-免疫”轴多靶点调控，在治疗高原缺氧引发的肠损伤方面极具潜力。但值得注意的是，现有的研究还存在一些问题，比如：（1）不同种类短链脂肪酸（如乙酸、丙酸、丁酸等）在高原缺氧环境下的相互作用尚不完全清楚；（2）短链脂肪酸在人体内的最佳使用方法（如口服、灌肠等）和最佳剂量有待进一步研究；（3）有关短链脂肪酸在高原缺氧相关疾病的研究目前主要集中在动物实验，在人体临床试验的研究比较局限。

未来需要从以下方面着重研究：（1）对不同种类的短链脂肪酸进行多维度的研究分析，明确其相互作用机制；（2）综合考量不同海拔高度暴露时长及强度，建立不同浓度的实验模型，对短链脂肪酸的作用剂量进行精准把控；（3）从分子、细胞等多层面深入探讨短链脂肪酸对肠屏障的保护作用机制，开发更有效的短链脂肪酸递送系统，提高其在肠道中的靶向性和生物利用度，增强治疗效果；（4）设计严谨的临床试验，评估短链脂肪酸在预防和治疗高原缺氧相关疾病的价值，为临床应用提供指导；（5）对短链脂肪酸与其他治

疗手段（如抗氧化剂、益生菌等）联合应用进一步研究，以期发挥协同作用，提高疗效。

随着对短链脂肪酸研究的不断深入，短链脂肪酸将在高原医学领域发挥越来越重要的作用，为改善高原人群的健康水平提供更有效的干预措施。期待未来能有更多关于短链脂肪酸在高原缺氧相关疾病中的研究成果，为改善高原人群的健康作出更大的贡献。

利益冲突声明　所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明　李　佳：论文撰写、文献调研与整理；齐　平：设计论文基本框架、修订论文；王晓娟：研究规划、修订论文；张　磊：提出研究方向、审核论文。

参考文献

[1] 崔强，王洪瑾，李毅，等. 富氢盐水对高原环境下烧伤小鼠肠道损伤的影响[J]. 中国现代应用药学，2023，40(1)：10-17.

[2] 雷雨青，陈丽萍. 高原环境下机体机能变化及防治策略[J]. 四川大学学报(医学版)，2024，55(6)：1446-1453.

[3] PENA E，EL ALAM S，SIQUES P，et al. Oxidative stress and diseases associated with high-altitude exposure[J]. Antioxidants，2022，11(2)：267.

[4] 许琴，彭红艳. 红景天苷通过抑制TLR4/NF-κB通路改善缺氧训练复合应激大鼠肠黏膜免疫状态[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2023，39(9)：801-806.

[5] CHEN Y Y，CUI W W，LI X，et al. Interaction between commensal bacteria，immune response and the intestinal barrier in inflammatory bowel disease[J]. Frontiers in immunology，2021，12：761981.

[6] 黄婷玉，宋汶羲，王优爽，等. 肠道菌群调控动物肝脏脂质代谢的研究进展[J]. 黑龙江畜牧兽医，2024(11)：21-26，31.

[7] MERLI G，BECCI A，AMATO A，et al. Acetic acid bioproduction：the technological innovation change[J]. Science of the total environment，2021，798：149292.

[8] MARKOWIAK-KOPEĆ P，ŚLIŻEWSKA K. The effect of probiotics on the production of short-chain fatty acids by human intestinal microbiome[J]. Nutrients，2020，12(4)：1107.

[9] BEDFORD A，GONG J. Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production[J]. Animal nutrition，2018，4(2)：151-159.

[10] 李新科，杨雪，张萱，等. 短链脂肪酸对肠道屏障保护作用的研究进展[J]. 动物营养学报，2024，36(8)：4861-4871.

[11] WANG Y H，SHI Y，LI W H，et al. Gut microbiota imbalance mediates intestinal barrier damage in high-altitude exposed mice[J]. The FEBS journal，2022，289(16)：4850-4868.

[12] SU Q，ZHUANG D H，LI Y C，et al. Gut microbiota contributes to high-altitude hypoxia acclimatization of human populations[J]. Genome biology，2024，25(1)：232.

[13] 程婷，卢慧敏. 长双歧杆菌HuNan20162810调控肠道屏障稳态缓解泻剂结肠的机制解析[J]. 食品与发酵工业，2025，51(3)：35-44.

[14] HOU K J，WU Z X，CHEN X Y，et al. Microbiota in health and diseases[J]. Signal transduction and targeted therapy，2022，7(1)：135.

[15] MÜLLER N，WARWICK T，NOACK K，et al. Reactive oxygen species differentially modulate the metabolic and transcriptomic response of endothelial cells[J]. Antioxidants (basel，Switzerland)，2022，11(2)：434.

[16] 张娟红，张雅婷，张军民，等. 急进高原后肠道菌群介导的溴吡斯的明体内代谢研究[J]. 药物评价研究，2022，45(3)：428-433.

[17] CHENG Y Q，LIU R R，WANG R R，et al. The metabaging cycle promotes non-metabolic chronic diseases of ageing[J]. Cell proliferation，2024，57(10)：e13712.

[18] WANG X B，HOU Y，LI Q Y，et al. Rhodiola crenulata attenuates apoptosis and mitochondrial energy metabolism disorder in rats with hypobaric hypoxia-induced brain injury by regulating the HIF-1α/microRNA 210/ISCU1/2(COX10) signaling pathway[J]. Journal of ethnopharmacology，2019，241：111801.

[19] PHAM K，PARIKH K，HEINRICH E C. Hypoxia and inflammation：insights from high-altitude physiology[J]. Frontiers in physiology，2021，12：676782.

[20] REMENYIK J，BIRÓ A，KLUSÓCZKI Á，et al. Comparison of the modulating effect of anthocyanin-rich sour cherry extract on occludin and ZO-1 on caco-2 and HUVEC cultures[J]. International journal of molecular sciences，2022，23(16)：9036.

[21] 魏雪，尚慧莹，叶岸平，等. 低压低氧致小鼠胃肠应激损伤的研究[J]. 中国药理学通报，2024，40(8)：1482-1488.

[22] MRAKIC-SPOSTA S，BIAGINI D，BONDI D，et al. OxInflammation at high altitudes：a proof of concept

from the Himalayas[J]. Antioxidants (basel, Switzerland),2022,11(2):368.

[23] MRAKIC-SPOSTA S, GUSSONI M, DELLANOCE C, et al. Effects of acute and sub-acute hypobaric hypoxia on oxidative stress: a field study in the Alps[J]. European journal of applied physiology, 2021, 121(1): 297-306.

[24] ALLAM-NDOUL B, CASTONGUAY-PARADIS S, VEILLEUX A. Gut microbiota and intestinal trans-epithelial permeability[J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(17): 6402.

[25] HAO D D, NIU H M, ZHAO Q, et al. Impact of high-altitude acclimatization and de-acclimatization on the intestinal microbiota of rats in a natural high-altitude environment[J]. Frontiers in microbiology, 2024, 15: 1371247.

[26] PAN Z Y, HU Y C, HUANG Z Y, et al. Alterations in gut microbiota and metabolites associated with altitude-induced cardiac hypertrophy in rats during hypobaric hypoxia challenge[J]. Science China. life sciences, 2022, 65(10): 2093-2113.

[27] ZHU Q F, HAN Y, WANG X Z, et al. Hypoxia exacerbates intestinal injury and inflammatory response mediated by myeloperoxidase during Salmonella Typhimurium infection in mice[J]. Gut pathogens, 2023, 15(1): 62.

[28] ZHOU W, ZHOU Y Q, ZHANG S K, et al. Gut microbiota's role in high-altitude cognitive impairment: the therapeutic potential of Clostridium sp. supplementation[J]. Science China. life sciences, 2025, 68(4): 1132-1148.

[29] WU Q, LIANG X Y, WANG K, et al. Intestinal hypoxia-inducible factor 2α regulates lactate levels to shape the gut microbiome and alter thermogenesis[J]. Cell metabolism, 2021, 33(10): 1988-2003. e7.

[30] 董霞,朱研. 短链脂肪酸对肠上皮紧密连接的作用机制研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(11): 6936-6942.

[31] LI X, WANG C C, ZHU J, et al. Sodium butyrate ameliorates oxidative stress-induced intestinal epithelium barrier injury and mitochondrial damage through AMPK-mitophagy pathway[J]. Oxidative medicine and cellular longevity, 2022, 2022: 3745135.

[32] MIAO W, WU X J, WANG K, et al. Sodium butyrate promotes reassembly of tight junctions in caco-2 monolayers involving inhibition of MLCK/MLC2 pathway and phosphorylation of PKCβ2[J]. International journal of molecular sciences, 2016, 17(10): 1696.

[33] 刘淼,任文义,徐晓锋,等. 短链脂肪酸对动物肠道健康和肠脑信号传递的影响研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2024, 51(8): 3365-3374.

[34] 张维进,马亚琪. CKD患者肠道菌群及其代谢产物短链脂肪酸的研究进展[J]. 宁夏医学杂志, 2025, 47(1): 84-87.

[35] ZAIATZ-BITTENCOURT V, JONES F, TOSETTO M, et al. Butyrate limits human natural killer cell effector function[J]. Scientific reports, 2023, 13(1): 2715.

[36] PARADA VENEGAS D, DE LA FUENTE M K, LANDSKRON G, et al. Short chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases[J]. Frontiers in immunology, 2019, 10: 277.

[37] LI G F, LIN J, ZHANG C, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease[J]. Gut microbes, 2021, 13(1): 1968257.

[38] KOBAYASHI M, MIKAMI D, KIMURA H, et al. Short-chain fatty acids, GPR41 and GPR43 ligands, inhibit TNF-α-induced MCP-1 expression by modulating p38 and JNK signaling pathways in human renal cortical epithelial cells[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2017, 486(2): 499-505.

[39] 何荣香,唐红艳,杨玲,等. 短链脂肪酸在单胃动物肠道中的生理功能及其作用机制的研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2020, 56(4): 1-5.

[40] 杨丽婷,王子微,王加启,等. 短链脂肪酸及其调节肠道炎症作用的研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(24): 433-443.

[41] SU S H, WU Y F, LIN Q, et al. Fecal microbiota transplantation and replenishment of short-chain fatty acids protect against chronic cerebral hypoperfusion-induced colonic dysfunction by regulating gut microbiota, differentiation of Th17 cells, and mitochondrial energy metabolism[J]. Journal of neuroinflammation, 2022, 19(1): 313.

[42] SHIN Y, HAN S, KWON J, et al. Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease[J]. Nutrients, 2023, 15(20): 4466.

[43] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nature genetics, 2019, 51(4): 600-605. (下转第102页)

[21] AGGARWAL K, PATHAN M S, DHALANI M, et al. Elevated perspectives: unraveling cardiovascular dynamics in high-altitude realms[J]. Current cardiology reviews, 2025, 21(2): e1573403X308818.
[22] CORNWELL W K III, BAGGISH A L, BHATTA Y K D, et al. Clinical implications for exercise at altitude among individuals with cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association[J]. Journal of the American heart association, 2021, 10(19): e023225.
[23] MACOVEI L, MACOVEI C M, MACOVEI D C. Coronary syndromes and high-altitude exposure: a comprehensive review[J]. Diagnostics, 2023, 13(7): 1317.
[24] WANG X Z, BIAN H P, YANG L, et al. Comparison of clinical characteristics between patients with altitude-related hypertension and essential hypertension at high altitude[J]. American journal of hypertension, 2022, 35(12): 1024-1025.
[25] 郭惠杰, 刘瑾. 高原高血压的诊断及治疗研究进展[J/OL]. 中华高血压杂志(中英文), 1-6[2026-02-10].
[26] 王晨霞, 何博. 中国藏族人群高血压患病率的系统回顾和荟萃分析[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(9): 847-855.
[27] ZHANG X, ZHANG Z P, YE R Y, et al. Prevalence of hypertension and its relationship with altitude in highland areas: a systematic review and meta-analysis[J]. Hypertension research, 2022, 45(8): 1225-1239.
[28] CETIN-ATALAY R, MELITON A Y, WU D, et al. Intermittent hypoxia-induced activation of endothelial cells is mediated via sympathetic activation-dependent catecholamine release[J]. Frontiers in physiology, 2021, 12: 701995.
[29] LI M Q, TANG X P, LIAO Z Y, et al. Hypoxia and low temperature upregulate transferrin to induce hypercoagulability at high altitude[J]. Blood, 2022, 140(19): 2063-2075.
[30] VALENTINI M, REVERA M, BILO G, et al. Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects[J]. Cardiovascular therapeutics, 2012, 30(4): 240-248.
[31] 姚媛媛, 张鑫. 高原相关高血压研究现状与展望[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(6): 1454-1459.
[32] 漆子飞, 宋晓静. 高原环境对药物药代动力学的影响: 机制、临床意义与展望[J]. 兰州大学学报(医学版), 2026, 52(1): 104-110.
[33] RAMCHANDANI R, ZHOU Z E, PARODI J B, et al. A systematic review of electrocardiographic changes in populations temporarily ascending to high altitudes[J]. Current problems in cardiology, 2023, 48(5): 101630.
[34] SHERPA K, SHERPA P P, SHERPA T, et al. Risk of cardiac arrhythmias among climbers on mount Everest[J]. JAMA cardiology, 2024, 9(5): 480.
[35] YANG W K, BAI J, SONG X Y, et al. CCN1 gene polymorphisms associated with congenital heart disease susceptibility in Northwest Chinese population from different high-altitude areas[J]. Environmental science and pollution research, 2021, 28(40): 56927-56937.
[36] HE S F, ZHAO F Q, LIU X D, et al. Prevalence of congenital heart disease among school children in Qinghai Province[J]. MBC pediatrics, 2022, 22(1): 331.
[37] LIU Y J, CHEN S, ZÜHLKE L, et al. Global prevalence of congenital heart disease in school-age children: a meta-analysis and systematic review[J]. BMC cardiovascular disorders, 2020, 20(1): 488.

(责任编辑: 王春燕)

(上接第96页)

[44] ZHENG J, AN Y, DU Y G, et al. Effects of short-chain fatty acids on blood glucose and lipid levels in mouse models of diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis[J]. Pharmacological research, 2024, 199: 107041.
[45] LI H, QU J P, LI T T, et al. Diet simplification selects for high gut microbial diversity and strong fermenting ability in high-altitude pikas[J]. Applied microbiology and biotechnology, 2018, 102(15): 6739-6751.
[46] 刘伊依, 邱俊强. 运动通过调节SCFAs延缓衰老及其作用机制的研究进展[J]. 生命科学, 2023, 35(6): 779-789.
[47] KUMAR S S, FATHIMA A, SRIHARI P, et al. Host-gut microbiota derived secondary metabolite mediated regulation of Wnt/β-catenin pathway: a potential therapeutic axis in IBD and CRC[J]. Frontiers in oncology, 2024, 14: 1392565.

(责任编辑: 李晓炜)