

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.12.025

综 述

高原环境肠道菌群变化及其与机体损伤/适应关系的研究进展

辛宇,王格格,陈克明综述 景临林审校

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81872796);甘肃省自然科学基金项目(22JR11RA011);西安交通大学第一附属医院科研发展基金项目(2022MS-11)

作者单位:710061 西安,西安交通大学第一附属医院药学部(辛宇、王格格、景临林);730000 兰州,甘肃中医药大学药学院(辛宇、王格格);730000 兰州,中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院基础医学实验室(辛宇、王格格、陈克明)

通信作者:景临林,E-mail:lfjinglinlin@163.com



【摘 要】 肠道菌群是人体最大细菌库,也是重要的微生物屏障,对维持机体内环境稳态及宿主健康发挥重要作用。人类生存环境对肠道菌群结构组成影响显著,当机体暴露于高原地区低压低氧环境时,一方面因环境变化导致肠道菌群失衡;另一方面机体适应也可促进菌群趋同进化。特定益生菌或益生元、粪菌移植通过干预调控肠道菌群均能在一定程度上促进机体对高原环境的适应,改善高原缺氧诱导的组织损伤。文章对高原环境肠道菌群变化及其与机体损伤与适应相关的国内外文献作一综述,为高原损伤防治与机体适应调控研究提供新的思路和策略。

【关键词】 肠道菌群;高原环境;高原损伤;高原适应

【中图分类号】 R37

【文献标识码】 A

Research progress on the changes of intestinal flora and their association with body's injury or adaptation in plateau environments Xin Yu*, Wang Gege, Chen Keming, Jing Linlin. * Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Xi'an 710061, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81872796); Natural Science Foundation of Gansu Province (22JR11RA011); Scientific Research Development Fund of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University (2022MS-11)

Corresponding author: Jing Linlin, E-mail: lfjinglinlin@163.com

【Abstract】 Intestinal flora, as the largest bacterial reservoir in the human body, serves as a critical microbial barrier and plays a vital role in maintaining internal homeostasis and host health. The living environment significantly influences the structural composition of the intestinal flora. When the body is exposed to the hypobaric hypoxic (HH) environments in the plateau region, the intestinal flora may become imbalanced due to high-altitude-related damage, while the body's adaptation can also drive convergent evolution of the microbiota. Specific interventions such as probiotics, prebiotics, or fecal microbiota transplantation can modulate the intestinal flora to some extent, thereby enhancing the body's adaptation to high-altitude environments and mitigating HH-induced tissue damage. This review summarizes domestic and international literature on the changes in intestinal flora under plateau environments and their association with the body's damage and adaptation, aiming to provide new insights and strategies for the prevention and treatment of plateau injury and the regulation of physiological adaptation.

【Key words】 Intestinal flora; Plateau environment; Plateau injury; Plateau adaptation

海拔在 3 000 m 以上的地区被称为高原,我国是世界上高原面积最广的国家之一,高原地区约占 1/4 的国土面积,长期居住人口约 1 000 万^[1]。高原地区气压随海拔升高而下降,氧含量也明显低于平原地区,同时还具有昼夜温差大、紫外线强等独特地理特征^[2]。平原人群快速进入高原地区时,机体若不能适应环境可能出现神经、心血管、消化及呼吸等系统损伤,诱发急性高原病(acute high-altitude illness, AHAI),主要包括急性高原反应(acute mountain sickness, AMS)、高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)和高原脑水肿(high-altitude cerebral edema, HACE)等^[3]。AMS 发病率与海拔高度密切相关。当海拔达到 4 000 m 时,AMS 发病率超过 40.00%,HAPE 和 HACE 发病率约为 1%^[4]。长期居住在高原地区的人群也会出现慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS),如高原红细胞增多症、低氧血症、高原心脏病等。因此,高原损伤的预防与治疗已成为高原医学研究中的重要方向。

近年来研究发现,高原环境可导致肠道微生态、菌群结构发生变化,破坏肠黏膜完整性引起病理损伤、细菌侵入,肠道毒素入血,降低肠道免疫功能进而诱发多器官功能障碍综合征。

近年来研究发现,高原环境可导致肠道微生态、菌群结构发生变化,破坏肠黏膜完整性引起病理损伤、细菌侵入,肠道毒素入血,降低肠道免疫功能进而诱发多器官功能障碍综合征。

诱发心、脑、肺、肠等组织器官的损伤与肠道菌群的变化密切相关^[4-5],通过补充益生菌、益生元或进行粪便菌群移植对于高原缺氧造成的损伤具有一定的保护作用。此外高原缺氧能够刺激机体氧感应机制,通过重塑肠道菌群,促进机体对环境的适应^[6]。本文对高原低氧环境下机体肠道菌群的变化特征及其与高原损伤、高原适应的关联机制进行综述,通过整合国内外最新研究成果,旨在为高原相关疾病的预防干预和机体适应能力的调控提供新的理论依据和转化策略。

1 肠道菌群概述

肠道菌群(intestinal flora)是胃肠道中多种共生菌群和其他微生物的统称,包含专性厌氧菌、兼性需氧菌和病原菌,种类达 500~1 000 种^[7-8],也是人、动物的“共生体”。肠道菌群编码的基因约为人类基因组的 150 倍^[9],被认为是“人体第二基因组”。肠道菌群在机体生理稳态中发挥多重关键作用,包括参与底物分解、辅助宿主消化营养物质、参与能量代谢和维持肠道内环境稳态;控制上皮细胞的增殖和分化,维持黏膜完整性,通过竞争性抑制和免疫耐受机制抵御病原微生物的入侵、调控机体免疫能力^[10]。同时肠道菌群也易受外界环境、饮食、运动、生活习惯和年龄等因素的影响^[11]。Wu 等^[12]研究发现,正常环境和高温高湿环境下小鼠体内拟杆菌门分别占序列总数的 46.40%、61.20%,厚壁菌属占 39.90%、32.70%,具有明显的区别。此外,高脂饮食饲养小鼠,肠道菌群总体丰富度由 202.40±5.30 下降至 161.30±3.50,表明饮食能够改变肠道菌群结构^[13]。当宿主或环境因素的改变影响肠道菌群稳态时,会使肠道屏障通透性增加,加速有害菌群、抗原和毒性代谢物穿过肠道屏障进入肠系膜淋巴结,引发细菌易位(bacterial translocation, BT)^[14],同时还会导致有害物质通过体循环进入心、肺或脑等重要组织和器官。正常条件下人类中的细菌易位率为 5%~10%,然而在一些疾病如多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)和肠缺血中,其发生率高达 16%~40%^[15]。以上研究表明肠道菌群容易受到环境条件影响,其变化可能与机体损伤与适应存在相关性。

2 高原环境影响肠道菌群变化

高原地区氧气体积分数仅为平原的 60%,易造成机体缺氧^[16]。多项研究揭示了高海拔低氧环境能够强烈地影响肠道菌群,导致菌群结构和多样性发生显著变化,肠道菌群原态平衡受损。Lan 等^[17]检测了 208 例处在青藏高原 6 个不同地点的藏族人体内肠道菌群,研究发现其主要由拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门和放线菌门组成;随着海拔的升高,肠道细菌多样性从 2.80 增加到 4.27,肠道细菌丰富度从 212 增加到 301。另外,不同地区样品中相同细菌的比例在门水平上存在差异,其中拟杆菌相对丰度以海拔较低的甘肃省甘南藏族自治州最高,约为 82.27%,海拔最高的西藏自治区那曲市最低,约为 51.10%。Wang 等^[18]研究高、低海拔地区有蹄目类动物的肠道菌群,发现在门水平上,疣微菌门(Verrucomicrobia)和广古菌门(Euryarchaeota)在高海拔偶蹄目动物显著富集,而变形菌门在低海拔奇、偶蹄目动物明显富集;在科水平上,瘤胃菌科(Ruminococcaceae)、克里斯藤森菌科(Christensenellaceae)在高海拔

奇、偶蹄目动物富集较高,而莫拉氏菌科(Moraxellaceae)在低海拔奇、偶蹄目动物显著富集;在属水平上,克里斯滕森菌和假丝酵母菌属(Candidatus_Saccharimonas)在高海拔奇、偶蹄目动物富集显著。此外,高海拔奇蹄目和偶蹄目动物的厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)值分别为 2.404、2.614,而低海拔奇、偶蹄目动物 F/B 值分别为 0.939、1.394,高海拔蹄目动物的 F/B 值较低海拔动物显著增加,而克里斯滕森菌组成上调可能是造成这一现象的主要原因之一。Das 等^[19]与 Jia 等^[20]研究发现,与平原人群相比,高海拔人群肠道菌群中变形菌门和放线菌门丰度降低。吕金^[21]研究指出,高原藏族人群肠道菌群结构以厚壁菌门(Firmicutes, 59.0%)、拟杆菌门(Bacteroidetes, 25.7%)和放线菌门(Actinobacteria, 6.8%)为主,高原汉族人群肠道益生菌减少,而另枝菌属、副沙门氏菌属和粪球菌属等致使人感染、促肿瘤增殖的致病菌增加。同样,Bai 等^[22]研究表明,高原环境导致大鼠肠道需氧菌大幅下降,肠道病原体梭状芽孢杆菌和另枝菌属丰度增加,而益生菌类如双歧杆菌属和奇杆菌属种类减少。

3 高原环境的肠道菌群变化引发机体组织损伤

肠道菌群与机体各个器官组织之间有较为密切的联系,在正常情况下会保持着动态平衡;高原环境下,机体肠道菌群发生改变,从而影响肠道内环境及肠黏膜屏障,进而波及机体多个重要器官,包括心、脑和肺等,见图 1。

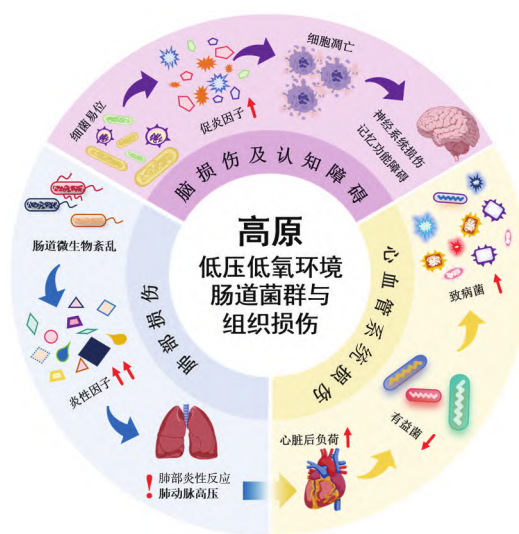


图 1 肠道菌群变化损伤高原环境机体心、脑、肺组织

3.1 高原环境肠道菌群变化与脑损伤 机体中海马体、小脑和纹状体等脑部区域对缺氧环境表现出高度敏感性。研究表明,肠道菌群以“肠-脑轴”这一双向调控系统,借助神经、免疫和内分泌途径与中枢神经系统进行交互^[23]。然而,高原低压低氧环境可导致肠道菌群失调,通过激活 NF-κB 通路^[24],加速释放促炎因子,破坏血脑屏障完整性。这种“肠-脑轴”紊乱可引发脑代谢功能及神经结构损伤,最终导致学习记忆能力下降等神经系统功能障碍^[25-26]。Zhang 等^[27]团队研究发现,高原低氧环境导致棒杆菌科(Corynebacteriaceae, ASV78)和乳酸菌科(Lacto-

bacillaceae, ASV11) 丰度显著降低。棒杆菌科 ASV78 与炎症因子 IL-1 β 和 IFN- γ 具有负相关性, 其丰度降低可能会加重炎症反应并损害空间记忆能力。值得注意的是, 乳酸菌丰度下降与海马区脑源性神经营养因子 (BDNF) 表达水平降低有关, 这可能是诱发认知记忆损伤的重要机制。动物实验表明, 给予小鼠补充乳酸菌能够减少上述神经损伤。李文豪等^[28] 研究发现, 高原低压低氧环境导致瘤胃球菌属和阿克曼菌属增加, 引起全身性炎症反应进而损伤认知功能。

3.2 高原环境肠道菌群变化与肺部损伤 Callejo 等^[29] 研究表明, 与平原对照组相比, 高原肺动脉高压 (high-altitude pulmonary hypertension, HAPH) 模型 Wistar 大鼠肠道菌群组成发生显著改变, 主要表现为 F/B 值升高, 拟杆菌丰度及产短链脂肪酸菌群明显减少, 而产乳酸菌群比例增加; 这种菌群失调会增加肠道通透性使肠黏膜屏障受损, 导致肠道菌群易位, 血浆细菌脂多糖 (LPS) 增加, 加重肺血管周围炎症反应, 促进肺动脉高压的病理进程^[30-31]。短链脂肪酸合成减少还会影响调节性 T 细胞 (Treg) 分化导致机体免疫稳态失衡^[30]。Wedgwood 等^[32] 也指出高原环境导致肠道菌群紊乱、炎症因子升高, “肠-肺轴” 将炎症信号传导至肺部导致肺部组织炎症反应。

3.3 高原环境肠道菌群变化与心血管系统损伤 高原低氧暴露下会导致肺动脉压升高使心脏后负荷增加, 心脏代偿性肥厚^[33]。杜剑强等^[34] 研究发现, 高海拔环境会降低乳酸菌 (高海拔模型组 vs. 正常组, 6.82 ± 1.22 vs. 7.41 ± 1.15)、双歧杆菌 (高海拔模型组 vs. 正常组, 8.11 ± 1.32 vs. 8.85 ± 1.28) 菌群丰度, 减弱胆固醇代谢排泄, 加重动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 病情。此外, Pan 等^[35] 研究发现, 高原性心肌肥厚和高原心脏病的发展往往伴随着肠道菌群的异常, 表现为副拟杆菌属、乳杆菌属、紫单胞菌科和乳球菌科丰度增加。林玥等^[36] 研究表明, 高海拔地区的高血压患者较中海拔地区的高血压患者肠道菌群在属水平上的潜在致病菌大肠杆菌属、史雷克氏菌属 (Slackia)、塞内加利马西利亚菌属丰度增加。这种菌群紊乱可能通过激活机体炎症反应通路, 进而增加高原高血压的发病风险。

4 肠道菌群在机体高原环境适应中的作用

不同的物种由于适应相似的环境呈现出的表型或分子水平的相似性被称为趋同进化^[37]。在特定环境或行为选择下, 肠道菌群其组成和功能也呈现“趋同进化”效应。长期生活在高海拔环境下的汉族人群肠道菌群结构会逐渐与高原藏族人群趋同^[20], 如厚壁菌门、雷普沃氏菌和产短链脂肪酸菌等菌群丰度增加, 从而促进机体对高原环境的适应。

4.1 肠道菌群通过驱动能量利用高效化促进高原环境适应

在以低氧和极端寒冷环境为特征的高原地区, 机体往往需要更多能量摄入来维持生存。Wang 等^[18] 指出, 高海拔有蹄目类动物特征菌群为厚壁菌门菌属丰度增加, 这些菌群能够协助消化蛋白质、降解纤维和纤维素, 帮助宿主更有效获取能量、满足其在高原缺氧环境下的代谢需求。同样, 吕金^[21] 研究发现, 相较于汉族人群, 高原藏族人群肠道中丁酸弧菌属 (Butyrivibrio)、梭菌属 IV (Clostridium_IV)、克里斯滕森菌属 (Christensenella) 和普雷沃氏菌属 (Prevotella) 的丰度更高, 而这些菌群能够增强机

体的能量代谢和产热能力, 驱动机体适应环境。此外, 厚壁菌门、拟杆菌门及瘤胃球菌属、普雷沃氏菌属等菌群可以通过发酵碳水化合物为宿主结肠提供快速能量供给^[38], 以增强肠道能量, 降低肠黏膜损耗, 维持肠道屏障完整。综上所述, 肠道菌群通过降解纤维素和发酵碳水化合物为宿主提供能量, 促进机体对高原环境的适应性。

4.2 肠道菌群通过代谢产物促进高原环境适应 高原低压低氧环境对于机体能量代谢和氧利用效率有极高要求, 而肠道菌群代谢产物短链脂肪酸 (SCFAs)、胆汁酸代谢物 (BAs) 等在高原适应中可能发挥重要作用^[39]。SCFAs 是肠道菌群的主要代谢产物之一, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸等, 与机体免疫功能和能量利用密切相关。邱小晶等^[40] 研究表明, SCFAs 能通过血液循环系统进入肺组织, 激活上皮细胞和免疫细胞受体, 产生抗炎活性, 以减缓高原环境造成的肺部损伤。与此同时, 在高原低压低氧环境中需要极大能量需求, 丁酸弧菌属可产生大量丁酸, 丁酸被氧化代谢后可为结肠提供 70% 能量^[21]。此外, 丁酸还可促进结肠细胞增殖和分化, 保持肠道屏障完整性, 发挥抗炎作用^[41]。胆汁酸对于肠道既有局部洗涤作用, 又有促进营养物质消化和吸收的功能。机体通过调控肠道菌群的丰度分布, 进而影响菌群的能量代谢途径及其代谢产物谱, 最终促进宿主对高原环境的适应性进化。

5 调控肠道菌群在高原环境损伤与适应中的应用

鉴于肠道菌群在高原环境损伤与适应中的作用, 调节肠道菌群能够改善高原损伤, 促进机体对高原环境的适应, 目前的主要措施包括补充益生菌、益生元以恢复微生态平衡或者通过粪菌移植重建健康肠道菌群结构等。

5.1 益生菌 益生菌是对宿主健康有益的菌群, 可改善机体肠道微生态平衡。其中双歧杆菌和乳酸杆菌是人体内最具代表性的益生菌。补充双歧杆菌和乳酸杆菌等益生菌, 可以优化肠道微生物组成, 维持肠道 pH 稳态, 降低肠道炎症反应, 抑制病原体增殖, 预防肺部损伤小鼠呼吸道炎症反应^[42-43]。另有研究表明, 在高海拔低氧环境下, 罗伊氏乳杆菌属 (Lactobacillus reuteri) 与 IL-22 协同发挥作用, 促进肠道干细胞再生, 保护肠黏膜完整性恢复肠道屏障^[44]。

5.2 益生元 益生元是一类不可被宿主消化, 但能选择性促进肠道有益菌如双歧杆菌、乳酸杆菌等代谢和增殖, 优化胃肠道菌群的生理功能, 抑制潜在致病菌的繁殖, 有效调节肠道菌群平衡, 最终维持肠道内环境稳态。Yu 等^[45] 研究发现, 柑橘橘络提取物 (CTPE) 可作为改善低氧损伤的益生元, 其能够显著增加间歇低氧条件下益生菌乳酸杆菌丰度, 提高紧密连接蛋白 mRNA 和蛋白表达水平, 保障肠道屏障完整性。Qu 等^[46] 发现补充山奈酚 (Kae) 可重塑肠道菌群, 降低有害菌变形杆菌丰度及下调血清 LPS 水平, 抑制 TLR4/NF- κ B 信号, 减少炎症因子的释放, 从而改善低压低氧引起的炎症反应。潘存瑶等^[47] 研究发现, 槲皮素干预能够降低低氧小鼠肠道菌群中拟杆菌丰度, 升高厚壁菌和谷氨酸棒状杆菌丰度; 重新平衡肠道菌群, 间接促进营养物质的消化吸收。综上, 益生元能够改变肠道菌群丰度与微环境生态, 可作为防治高原缺氧损伤的潜在治疗药物。

5.3 粪菌移植 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是一种将健康供体粪便中的功能菌群转移到患者肠道内,通过重建肠道微环境平衡来治疗特定疾病的有效方法^[48]。Pan 等^[35]团队将正常条件下饲养大鼠粪菌移植给高原低氧环境下大鼠,研究表明,在门水平上,FMT 处理可降低高原缺氧大鼠中有害菌变形菌门的丰度;在属水平上,FMT 处理有效恢复了高原缺氧组与对照组间的菌群差异,主要表现为:显著降低拟杆菌属和另枝菌属的丰度,同时提升血浆丙酸及 SCFAs 水平。此外,FMT 在一定程度上改善了高原缺氧诱发的心脏肥厚。Chen 等^[49]研究发现,将青藏高原鼢鼠的肠道菌群移植到饲养在低压舱(海拔 6 000 m)中的 SD 大鼠体内,能够减轻大鼠肺动脉高压和右心室肥厚,增强低氧适应性,其机制可能是 FMT 通过重塑大鼠肠道菌群结构,显著增加产短链脂肪酸细菌拉赫诺螺旋菌科和普雷沃氏菌科的丰度,上调吡啶-3 乳酸等抗炎物合成,从而加强低氧适应性和改善低氧性肺动脉高压。

6 小结与展望

近年来,高原低氧环境对人和动物肠道菌群的影响及肠道菌群在机体高原损伤与适应中的作用是高原医学研究的热点问题。一方面,高原环境会改变肠道菌群的组成与结构,引发肠道菌群紊乱,造成机体各类生物屏障受损,直接或间接引发高原损伤。通常导致有益菌(如乳酸杆菌、双歧杆菌)丰度减少,潜在致病菌(如变形杆菌、肠杆菌、梭菌)丰度增加,甚至引起肠道菌群紊乱与移位,生物屏障受损和肠道环境失衡,诱发全身性低度炎症反应和 AMS、HAPE、HACE 等高原病。另一方面,肠道菌群及菌群代谢产物可以促进机体对高原环境的适应能力。高原环境下肠道菌群通过趋同进化,自主向高海拔地区优势菌群靠拢,通过消化、降解化合物等增加产热和供能,另外,菌群及代谢产物也可增加机体抗炎免疫能力,促进营养物质消化和吸收。补充益生菌、益生元可优化机体肠道菌群组成,恢复肠环境稳态,调节免疫反应减轻高原环境下的系统性炎症反应;FMT 也可重建健康肠道菌群结构,进行靶向干预与调控,修复肠道屏障功能,促进营养吸收,改善高原环境所致的肠道损伤及全身性代谢紊乱。

未来利用人工智能大数据分析结合宏基因组学、代谢组学及单细胞转录技术,预测高原适应性菌株组合,通过多菌株复配增强益生菌制剂效应,提高安全可控性,创新益生元开发及建立精准化与个体化 FMT 方案,以实现多靶点干预肠道菌群(包括调控 SCFAs 代谢、减轻炎症反应、增强肠道屏障等);同时可以进行时空动态监测,掌握高原暴露情况下不同时间(急性期/适应期)菌群的变化,以此开发宿主-肠道菌群时间互作模型,构建精准预测模型,为高原损伤防治及快速高原适应提供创新性解决方案,加速推进高原医学的发展。

参考文献

- [1] 陈仁政. 急性高原暴露血压变化特征及与急性高原病关系的临床研究[D]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2022.
- [2] Zhang Q, Gou WY, Wang XT, et al. Genome resequencing identifies unique adaptations of tibetan chickens to hypoxia and high-dose ultraviolet radiation in high-altitude environments[J]. *Genome Biology And Evolution*, 2016, 8(3): 765-776. DOI:10.1093/gbe/evw032.

- [3] Li YY, Wang YC, Shi F, et al. Phospholipid metabolites of the gut microbiota promote hypoxia-induced intestinal injury via CD1d-dependent $\gamma\delta$ T cells[J]. *Gut Microbes*, 2022, 14(1): 2096994. DOI:10.1080/19490976.2022.2096994.
- [4] Gatterer H, Villafuerte FC, Ulrich S, et al. Altitude illnesses[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2024, 10(1): 43. DOI:10.1016/j.jpha.2025.101249.
- [5] Daenen K, Andries A, Mekahli D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease[J]. *Pediatric Nephrology*, 2019, 34(6): 975-991. DOI:10.1007/s11154-025-09996-z.
- [6] Garrido E, Botella de Maglia J, Castillo O. Acute, subacute and chronic mountain sickness[J]. *Revista Clinica Espanola*, 2020, S0014-2565(20)30064-3. DOI:10.1016/j.rceng.2019.12.009.
- [7] 曾忠花, 刘容容, 汤俐, 等. 肠道菌群与胆汁酸代谢的互相作用[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(7): 849-856.
- [8] 何哲敏, 曹文明. 肠道菌群在乳腺癌中的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2025, 37(3): 367-372.
- [9] Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65. DOI:10.1126/mSphere.01119-20.
- [10] Cryan JF. Gut microbiota: our fellow travellers in health & disease[J]. *FEBS Journal*, 2025, 292(6): 1223-1227. DOI: 10.1111/febs.70045.
- [11] Geng X, Qu C, Zhao L, et al. Effects of high-/low-temperature and high-altitude hypoxic environments on gut microbiota of sports people: a retrospective analysis[J]. *Sports Medicine and Health Science*, 2023, 5(2): 83-90. DOI:10.1016/j.smhs.2023.03.003.
- [12] Wu Y, Feng X, Li M, et al. Gut microbiota associated with appetite suppression in high-temperature and high-humidity environments[J]. *EBioMedicine*, 2024, 99: 104918. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104918.
- [13] Zhang C, Zhang M, Pang X, et al. Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations[J]. *International Society for Microbial Ecology Journal*, 2012, 6(10): 1848-1857. DOI:10.1038/ismej.2012.27.
- [14] Twardowska A, Makaro A, Binienda A, et al. Preventing bacterial translocation in patients with leaky gut syndrome: Nutrition and pharmacological treatment options[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(6): 3204. DOI:10.3390/ijms23063204.
- [15] Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, et al. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 22(4): 464-471. DOI:10.1002/int2.125.
- [16] 齐丽红, 邹登朗, 祁得胜, 等. 高原鼠兔对极端低氧环境的生理、行为和分子生物学适应研究进展[J]. *野生动物学报*, 2022, 43(1): 245-250.
- [17] Lan D, Ji W, Lin B, et al. Correlations between gut microbiota community structures of tibetans and geography[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 16982. DOI:10.1038/s41598-017-17194-4.
- [18] Wang X, Wu X, Shang Y, et al. High-altitude drives the convergent evolution of alpha diversity and indicator microbiota in the gut microbiomes of ungulates[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 953234.

- DOI:10.3389/fmicb.2022.953234.
- [19] Das B, Ghosh TS, Kedia S, et al. Analysis of the gut microbiome of rural and urban healthy indians living in sea level and high altitude areas[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 10104. DOI: 10.1038/s41598-018-28550-3.
 - [20] Jia Z, Zhao X, Liu X, et al. Impacts of the plateau environment on the gut microbiota and blood clinical indexes in han and tibetan individuals[J]. *mSystems*, 2020, 5(1): e00660-19. DOI: 10.1128/mSystems.00660-19.
 - [21] 吕金.甘南高原环境下藏、汉族人群肠道微生物群落结构和代谢特征[D]. 兰州:兰州大学, 2024.
 - [22] Bai X, Liu G, Yang J, et al. Changes in the gut microbiota of rats in high-altitude hypoxic environments[J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(6): e0162622. DOI:10.1016/j.phymed.2025.157069.
 - [23] Morais LH, Schreiber HLTH, Mazmanian SK. The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(4): 241-255. DOI:10.3390/nu17193087.
 - [24] Wang X, Chen G, Wan B, et al. NRF1-mediated microglial activation triggers high-altitude cerebral edema[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2022, 14(5): mjac036. DOI: 10.1093/jmcb/mjac036.
 - [25] 陈思雨, 冷玉洁, 张明, 等. 经鼻胰岛素对高原小鼠记忆损伤的保护作用[J]. *空军军医大学学报*, 2023, 44(11): 1070-1075.
 - [26] 卢俊伟, 陈建, 刘志茂, 等. 高原低氧对认知功能的影响与相关防治进展[J]. *中国医药科学*, 2023, 13(11): 59-62, 86.
 - [27] Zhang X, Jia X, Wang S, et al. Disrupted gut microbiota aggravates spatial memory dysfunction induced by high altitude exposure: A link between plateau environment and microbiome-gut-brain axis[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2023, 259: 115035. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115035.
 - [28] 李文豪, 齐宝宁, 施艺, 等. 模拟高原低氧小鼠学习记忆能力与肠道菌群结构改变的相关性研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2023, 41(3): 296-303.
 - [29] Callejo M, Mondejar-Parreno G, Barreira B, et al. Pulmonary arterial hypertension affects the rat gut microbiome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9681. DOI:10.1038/s41598-018-27682-w.
 - [30] Chen YH, Yuan W, Meng LK, et al. The role and mechanism of gut microbiota in pulmonary arterial hypertension[J]. *Nutrients*, 2022, 14(20): 4278. DOI:10.3389/fcimb.2025.1629005.
 - [31] Dong W, Ma L, Huang Q, et al. Gut microbiome alterations in pulmonary hypertension in highlanders and lowlanders[J]. *European Respiratory Journal Open Research*, 2023, 9(3): 00617-2022. DOI: 10.1183/23120541.00617-2022.
 - [32] Wedgwood S, Gerard K, Hlloran K, et al. Intestinal dysbiosis and the developing lung: the role of toll-like receptor 4 in the gut-lung axis[J]. *Frontiers In Immunology*, 2020, 11: 357. DOI: 10.1128/msystems.00731-25.
 - [33] 张宝怡, 沈思, 王新兴, 等. 白藜芦醇抑制大鼠高原缺氧心肌损伤的作用及机制研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2023, 31(5): 337-342.
 - [34] 杜剑强, 陈春花, 李伟霞, 等. 动脉粥样硬化患者糖脂代谢水平与肠道菌群数量的关系分析[J]. *心血管病防治知识*, 2022, 12(21): 37-39.
 - [35] Pan Z, Hu Y, Huang Z, 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. DOI:10.1007/s11427-021-2056-1.
 - [36] 林玥, 梁彤, 任明. 中、高海拔地区高血压患者肠道菌群的特点[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(10): 934-942.
 - [37] 王则夫. 牦牛和藏羚羊高海拔适应机制的趋同进化研究[D]. 兰州:兰州大学, 2016.
 - [38] 秦一峰. 吉林、西藏部分地区羊和猪肠道菌群多样性分析及分离鉴定[D]. 长春:吉林农业大学, 2023.
 - [39] Gan Y, Chen Y, Zhong H, et al. Gut microbes in central nervous system development and related disorders[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 14: 1288256. DOI:10.3390/nu17182984.
 - [40] 邱小晶, 白雪, 张有为, 等. 肠道菌群与急性肺损伤关系的研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2025, 37(2): 233-239.
 - [41] Qi P, Jiang X, Wang X, et al. Unraveling the pathogenesis and prevention strategies of acute high-altitude illness through gut microecology[J]. *Biofilms Microbiomes*, 2025, 11: 62. DOI: 10.1038/s41522-025-00701-1.
 - [42] Ren Z, Chen S, Lv H, et al. Effect of bifidobacterium animalis subsp. lactis SF on enhancing the tumor suppression of irinotecan by regulating the intestinal flora[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 184: 106406. DOI:10.1016/j.phrs.2022.106406.
 - [43] De Sá Fialho AKC, Miranda MTF, Carvalho JLC, et al. Role of probiotics Bifidobacterium breve and Lactobacillus rhamnosus on inflammation lung in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *FASEB journal*, 2019, 33(S1): 516.4-516.4. DOI:10.1096/fasebj.2019.33.1_supplement.516.4.
 - [44] 秦鹏蕊, 王迦南, 刘诗颖, 等. 模拟海拔 5000 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.
 - [45] Yu Y, Li R, Pu 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. DOI: 10.1039/d3fo01096a.
 - [46] Qu Y, Li X, Xu F, et al. Kaempferol alleviates murine experimental colitis by restoring gut microbiota and inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B axis[J]. *Frontiers In Immunology*, 2021, 12: 679897. DOI: 10.3389/fimmu.2021.679897.
 - [47] 潘存瑶, 张宝怡, 梁兰兰, 等. 三种多酚类化合物对模拟间断性高原低氧暴露小鼠肠道菌群的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2022, 38(5): 392-397.
 - [48] Li H, Li D, Zhang Y, et al. Modulation of gut microbiota alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting M1 polarization of microglia[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1123387. DOI:10.3389/fphar.2023.1123387.
 - [49] Chen Z, Chai S, Ding Y, et al. Gut microbiota modulates lung gene expression and metabolism to aid SD rats in adapting to low-pressure hypoxia[J]. *Microbiology Spectrum*, 2025, 13(6): e0004525. DOI: 10.1128/spectrum.00045-25.

(收稿日期:2025-08-05)