

急进高原缺氧环境对肠黏膜屏障的影响

马蓉¹, 荣光宏^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²广东医科大学附属东莞第一医院消化内科, 广东 东莞

收稿日期: 2022年10月3日; 录用日期: 2022年10月31日; 发布日期: 2022年11月7日

摘要

随着海拔增高, 氧分压不断降低, 部分人群急进高原时, 会出现高原反应, 导致机体各个器官之间出现严重的损伤和一系列复杂的病理生理变化。肠道是连接人体和外部环境之间的一个重要器官, 也是人体最大的免疫器官, 可以有效的阻挡外界的侵害。急进高原缺氧环境下, 可以引起肠黏膜屏障受损, 导致部分人群进入高原出现胃肠道症状, 如腹泻、呕吐等不适反应, 严重者可引起全身炎症反应综合征, 甚至引起器官衰竭而导致死亡。通过了解胃肠黏膜损伤与急进高原缺氧环境之间的联系有助于了解并缓解高原消化系统症状的发生。

关键词

缺氧, 肠黏膜屏障, 损伤

The Effect of Hypoxia Environment on Intestinal Mucosal Barrier at High Altitude

Rong Ma¹, Guanghong Rong^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gastroenterology, Dongguan First Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan Guangdong

Received: Oct. 3rd, 2022; accepted: Oct. 31st, 2022; published: Nov. 7th, 2022

Abstract

With the increase of altitude, the partial pressure of oxygen continues to decrease. When some people rush into the plateau, they will experience altitude reaction, leading to serious damage and

*通讯作者。

a series of complex pathophysiological changes among various organs of the body. Intestine is an important organ connecting the human body and the external environment, and it is also the largest immune organ of the human body, which can effectively block external invasion. In the anoxic environment of high altitude, the intestinal mucosal barrier may be damaged, leading to gastrointestinal symptoms of some people entering the plateau, such as diarrhea, vomiting and other uncomfortable reactions. In severe cases, systemic inflammatory response syndrome may be caused; even organ failure may lead to death. Understanding the relationship between gastrointestinal mucosal injury and hypoxia environment at high altitude is helpful to understand and alleviate the occurrence of digestive system symptoms at high altitude.

Keywords

Anoxic, Intestinal Mucosal Barrier, Damage

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

我国幅员辽阔, 拥有着多种不同的地理环境, 其中高原环境是最具特异性的地理环境。高原一方面被人向往, 另一方面也会给人带来一些由于独特地理环境所引发的疾病。低压缺氧是一种生理应激源, 暴露于低压缺氧与炎症增加、感染风险增加和急性高原病增加相关[1]。低氧耐受性弱急性高原反应(acute mountain sickness, AMS)一般在急进海拔 3000 m 以上人群发生, 在不采取防护措施的情况下, 急进海拔 5000 m 人群急性高原病发病率在 80% 以上[2]。高原环境会影响人类机体功能, 其中影响消化系统较为常见[3], 但关于其如何影响消化系统的机制研究稍有欠缺, 需要更进一步。

2. 高原环境与胃肠道黏膜

高原环境(医学上指海拔 3000 m 以上的地域), 具有低氧分压、气候寒冷、风速高、高蒸发、高辐射、气候多变等特点[4], 会对新入者的机体产生各种不良影响, 导致身体的各种不适。高原低氧环境不但会影响人体心血管系统、消化系统的功能, 也影响到神经系统功能, 进而影响包括学习、记忆、视觉感知在内的认知功能, 导致高原生活人群, 尤其是急进高原人群认知能力下降。

高原对人类富有挑战性, 但目前随着旅游行业、教育行业的兴起, 每年到达高原的人数急剧增加。高海拔地区含氧量较低仅是海平面含氧量的 50%~60%, 当普通人从低海拔地区到高海拔地区时, 随着海拔增高氧分压逐渐下降, 出现低氧反应, 引起机体各个器官的严重损伤, 其中胃肠道损伤最为显著。高原胃肠应激反应是急性高原病的常见表现[5], 主要表现为明显的胃肠道不适症状, 如腹泻、恶心、呕吐、厌食等症状。急进高原胃肠系统疾病的发生与高原缺氧引起的消化功能紊乱有直接关系, 然而低氧状态下人体消化系统改变与损伤具体机制目前尚不清楚, 特别是对胃肠黏膜损伤造成影响的相关研究较少, 需要引起我们的重视。

人群急进高原后, 由于高原低氧等环境的刺激, 引起胃黏膜屏障功能受损, 其中一部分人的胃酸分泌增多, 致急性胃黏膜损伤缺血-再灌注损伤。因此进一步探讨急进高原条件对肠道动力的影响及胃肠黏膜的损伤方面就显得十分必要[6]。了解急进高原缺氧环境对于胃肠黏膜损伤的作用方式及机制, 对于提高前往高原人群的生活质量具有极大作用。

3. 高原环境影响胃肠黏膜损伤机制

急性重症高原病肠道可以通过多种不同的机制产生炎症反应, 造成高原环境下肠道黏膜屏障破坏, 这是急性重症高原病的主要促进因素之一[7]。当肠道黏膜遭到损害后, 肠道内的毒素就会通过淋巴管向全身扩散。在高原缺氧环境下肠道释放出的毒素, 其中一部分细菌被肠黏膜内免疫细胞所吞噬并激活机体内的炎症反应。与此同时, 部分细菌释放的 LPS 进入肠系膜淋巴管, 激活细胞免疫与体液免疫, 进一步加重了免疫平衡的破坏, 诱发凝血系统紊乱, 微血栓的形成不仅直接引起组织缺血缺氧, 还可造成缺血-再灌注损伤[8]。本文尝试从肠道免疫系统、肠道菌群、内分泌激素释放等方面的改变分析急进高原缺氧条件对于肠道黏膜屏障破坏的原因, 探讨在高原缺氧环境下胃肠道黏膜损伤的机制, 从而为急进高原缺氧环境下所带来的消化系统症状的防治提供参考依据。

3.1. 肠道菌群紊乱

高原低氧环境导致的肠道菌群紊乱可能参与小鼠肠道黏膜损伤。健康的肠道黏膜依赖于完整的肠道屏障结构, 肠道屏障由机械屏障、生物屏障、免疫屏障和化学屏障组成。胃肠道黏膜与免疫系统和肠道菌群之间有着较为密切的联系, 在通常情况下三者会保持着动态平衡, 但是一旦这种平衡被打破则必然会使得机体进入病理状态。人体肠道菌群主要由拟杆菌门和厚壁菌门组成, 其他如变形菌门、放线杆菌门、梭杆菌门、古生菌门和疣状杆菌门数量相对较少[9]。机体进入高原后会导致消化系统发生一定的改变, 如胃肠屏障破坏和功能紊乱, 导致细菌移位以至肠道菌群失调[10]。目前很多研究发现, 高原低氧环境导致了肠道菌群组成结构的改变。Zhang 等[11]研究发现, 暴露于高原环境的大鼠体内拟杆菌数量显著增加、普雷沃氏菌数量减少。另一项研究发现[12], 高海拔组小鼠体内肠杆菌属、放线菌属、丹毒杆菌属和螺杆菌属的相对丰度显著降低(大多为需氧菌和兼性厌氧菌), 而拟杆菌属的相对丰度增加。研究表明, 一半以上的急进高原者都会发生明显的肠黏膜屏障损伤及肠道菌群失调, 目前仍缺乏有效的防治方法[13]。Kleessen 等[14]研究发现, 暴露于 5000 m 高海拔环境的登山运动员肠道内产丁酸盐的双歧杆菌等有益菌减少。提示急进高原人群肠道菌群组成结构的改变可能是机体对高原低氧环境的适应性改变; 与此同时, 急进高原人群肠道菌群组成结构的变化引起肠道菌群失调, 加剧肠黏膜屏障损伤, 可能是一种失适应的反映。高原低氧环境导致的黏膜损伤可能源于肠道菌群紊乱引起的生物屏障破坏, 也可能源于高原低氧环境直接导致的各类屏障损伤, 因此菌群紊乱是否直接损伤肠道黏膜仍需进一步研究。急进高原缺氧环境所带来的肠道菌群紊乱及肠道菌群比例改变以及所带来的肠道菌群代谢产物的改变可能与继发的胃肠黏膜损伤之间存在关联。

3.2. 免疫因素

机体在正常情况下, 肠黏膜通过机械、生物、免疫及化学屏障共同协调而选择性转运相应物质、分隔肠腔内容物及防止致病性抗原侵入。当机体处于严重缺氧环境时, 一方面无氧代谢增加, 局部代谢产物堆积; 同时肠道的固有免疫反应亢进, 多种炎症因子释放入血, 导致肠黏膜微血管损伤加重, 引起肠黏膜屏障功能减弱, 肠道内微生态失衡, 固有定植菌明显减少, 有害菌过度生长, 最终致使细菌和毒素移位, 加重全身的炎症反应。IgA 免疫效应分子作为肠黏膜上主要免疫球蛋白和肠黏膜上的第一道防线, 对各种内源共生菌及外源入侵的病原体有抵抗作用, 当肠黏膜低氧损伤时分泌型 IgA 免疫效应分子的功能显著下降, 容易使细菌、毒素移位同时可引起氧自由基生成过多, 促使肠上皮细胞和炎性细胞的转录因子被激活, 刺激多种致炎因子和生物因子的转录和分泌。例如肠道抗原提呈细胞被激活, 释放血小板因子和肿瘤坏死因子作用于肠上皮使肠黏膜缺血和过氧化损害出现糜烂、出血而导致肠黏膜屏障受损。并且肠道菌群的改变也可以带来免疫功能的改变, 甚至带来免疫功能上的缺陷。

3.3. 内分泌因素

研究表明, 高原环境下, 胃肠道激素含量会发生改变。急进高原消化系统疾病高发, 可能是因为机体为适应高原的特殊环境, 通过分泌血管收缩因子, 优先保障心、脑等重要脏器的供血, 胃肠道因血供减少而导致功能紊乱, 影响食物的正常消化和吸收[15]。正常情况下, 胃肠道处于血流高灌注状态, 对缺血、缺氧非常敏感, 易造成损伤。胃肠黏膜缺血、缺氧可直接引起肠上皮细胞肿胀、萎缩、坏死, 导致粘膜屏障功能受损。胃肠黏膜缺血、缺氧还可导致有氧代谢障碍、糖酵解增加, 引起细胞内酸中毒, 使肠黏膜通透性增加, 从而引起胃肠黏膜屏障损伤, 导致细菌和内毒素易位, 进而引起 SIRS 和 MODS 的发生。

胃泌素(gastrin, GAS)作为一种典型的胃肠道激素, 可调节胃酸及胃蛋白酶的分泌量, 可调节胃肠道功能[16], 也称促胃液素, 是一种脑肠肽, 主要由 G 细胞分泌[17], 也可在其他部位发现其踪迹。GAS 可刺激胃酸分泌、胆囊收缩, 并且可促进粘膜生长, 对于消化系统至关重要。有报告称在急进高原或长期居住在高原的健康人血清胃泌素浓度比平原人显著增高, 尤其高原红细胞增多症患者血清胃泌素浓度更高。Yamaji 等[18]给小鼠进食高蛋白饮食 4 h 后进行低氧处理, 发现 10.5%低氧组低氧 6 h 后胃泌素水平与常氧组无显著差异, 但 24 h 后血浆胃泌素水平比常氧组显著增高; 7.6%低氧组低氧 6 h 后胃泌素水平是常氧组的 2.3 倍, 而且这种效应可持续 24 h。另外还发现低氧处理后小鼠胃内 pH 值的升高伴随血浆胃泌素水平的增高。以上结果表明: 随着氧浓度的下降, 血浆胃泌素水平增高, 可能是由于低氧引起胃内 pH 值升高, 然后通过正反馈调节刺激胃泌素释放。急进高原缺氧环境下, 会导致胃泌素分泌增加, 导致胃酸分泌增加, 从而引起胃肠道粘膜损伤。

4. 总结

高原低氧环境不但影响了消化系统正常的生理功能, 而且还造成了某些器官和组织的病理性损伤, 严重影响了高原地区人们的生活质量。高原缺氧环境下肠粘膜屏障受损是一种严重的临床常见胃肠疾病, 而胃肠道为多器官功能障碍综合症的始动者, 同时也是研究缺氧和炎症两者相互关系的理想器官。对急进高原者可通过调节胃肠激素分泌及胃肠道动力降低胃肠型高原反应的发生。其中莫沙必利可预防高原缺氧应激引起的小肠动力障碍, 有效地促进小肠动力及减轻对肠道黏膜屏障的损伤, 对高原缺氧的预防具有积极作用[19]。我们应重视高原急性缺氧对急进高原者胃肠黏膜屏障的损伤, 对于症状明显者, 应及时给予胃肠道黏膜的保护[20]。作为中药红景天的主要活性成分, 红景天苷与消化系统疾病的研究也不断深入, 但其预防高原反应及高原消化系统症状的机制尚未明确[21]。

到目前为止, 急进高原缺氧环境对肠黏膜屏障损伤在临床上的发病机制尚未完全阐明, 以致对该病的诊疗造成了诸多不便, 其发病率、病死率较高, 同时也给我国高原地区的经济发展及旅游业等造成严重的影响。我们迫切需要更高效靶向治疗药物应用于高原胃肠病的防治, 为高原长居人群、访问高海拔地区人们一个生命保障。目前, 高原低氧与消化系统的研究越来越受到人们的重视, 整体器官水平的研究正向细胞分子水平深入发展。

参考文献

- [1] Anand, A.C., Sashindran, V.K. and Mohan, L. (2006) Gastrointestinal Problems at High Altitude. *Tropical Gastroenterology*, 27, 147-153.
- [2] 刘凯峰, 杨涵, 左小青, 等. 基于液氧储供的高原应急供氧保障模式探研[J]. 中国应急救援, 2022(5): 53-58.
- [3] 杨振宇, 罗勇军. 高原地区常见消化系统疾病及研究进展[J]. 人民军医, 2017, 60(4): 414-417.
- [4] León-Velarde, F., Maggiorini, M., Reeves, J.T., et al. (2005) Consensus Statement on Chronic and Subacute High Al-

- titude Diseases. *High Altitude Medicine & Biology*, **6**, 147-157. <https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.147>
- [5] 周波, 周其全. 高原胃肠应激综合征[J]. 西北国防医学杂志, 2006, 27(4): 293-295.
- [6] Facco, M., Zilli, C., Siviero, M., *et al.* (2005) Modulation of Immune Response by the Acute and Chronic Exposure to High Altitude. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **37**, 768-774. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000162688.54089.CE>
- [7] 颜怡炜, 刘祚伟. 高原缺氧环境下肠道菌群紊乱与急性重病症高原病[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(23): 4530.
- [8] 霍瑞卿, 田军彪, 赵敏菡, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠 LPS 及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(11): 1317-1323+1332.
- [9] Cover, T.L. and Blaser, M.J. (2009) *Helicobacter pylori* in Health and Disease. *Gastroenterology*, **136**, 1863-1873. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.073>
- [10] 刘贵琴, 李向阳. 高原低氧条件下的肠道菌群与药物代谢[J]. 药学研究, 2019, 38(12): 714-718.
- [11] Zhang, J., Chen, Y., Sun, Y., *et al.* (2018) Plateau Hypoxia Attenuates the Metabolic Activity of Intestinal Flora to Enhance the Bioavailability of Nifedipine. *Drug Delivery*, **25**, 1175-1181. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1469687>
- [12] Zhang, W., Jiao, L., Liu, R., *et al.* (2018) The Effect of Exposure to High Altitude and Low Oxygen on Intestinal Microbial Communities in Mice. *PLOS ONE*, **13**, e0203701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203701>
- [13] 段坤坤, 王亚峰. 高原低氧环境下肠道微生态失调及防治的研究现状[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(2): 142-144.
- [14] Kleessen, B., Schroedl, W., Stueck, M., *et al.* (2005) Microbial and Immunological Responses Relative to High-Altitude Exposure in Mountaineers. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **37**, 1313-1318. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000174888.22930.e0>
- [15] 廉国锋, 徐森鹏, 白维超, 等. 驻高原官兵消化系统疾病发病特点及预防[J]. 人民军医, 2019, 62(12): 1162-1165.
- [16] Conrad, K.P., Tuna, K.M., Mestre, C.T., *et al.* (2020) Activation of Multiple Receptors Stimulates Extracellular Vesicle Release from Trophoblast Cells. *Physiological Reports*, **8**, e14592. <https://doi.org/10.14814/phy2.14592>
- [17] 雷海波, 郭小兰, 龙靓, 等. 质子泵抑制剂预防老年脑出血患者应激性溃疡管理与干预效果的回顾性研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(9): 669-673.
- [18] Yamaji, R., Sakamoto, M., Miyatake, K., *et al.* (1996) Hypoxia Inhibits Gastric Emptying and Gastric Acid Secretion in Conscious Rats. *The Journal of Nutrition*, **126**, 673-680. <https://doi.org/10.1093/jn/126.3.673>
- [19] 薛世祥, 彭贵勇, 杨红勤, 等. 莫沙必利对模拟急性高原暴露大鼠小肠动力的改善作用[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(9): 801-804.
- [20] 王旭萍. 急进高原个体机体炎性改变及其胃肠黏膜屏障损伤情况分析[J]. 高原医学杂志, 2011, 21(3): 54.
- [21] 杨逸成, 吕泰标, 梁栋国, 等. 红景天苷干预疾病的实验研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(2): 371-377.