

## 高原低氧环境影响胃肠道功能的因素及药物保护作用研究进展

程俊飞, 赵安鹏, 赵以览, 王子晗, 李文斌, 王荣

### Progress on factors affecting gastrointestinal function and drug protection in high altitude hypoxia environment

CHENG Junfei, ZHAO Anpeng, ZHAO Yilan, WANG Zihan, LI Wenbin, WANG Rong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202111018>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

利舒康胶囊对模拟高原缺氧动物的保护作用研究

Anti-hypoxia activity and its protective effects of Lishukang capsule on rat brain tissue at simulated high altitude hypoxia

药学实践与服务. 2018, 36(3): 255-259 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.014

美沙拉嗪肠溶缓释颗粒剂的大鼠药动学及胃肠道分布研究

Study on pharmacokinetic and gastrointestinal distribution study of mesalazine enteric-coated sustained-release granules in rats

药学实践与服务. 2021, 39(4): 352-358 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202007101

高原环境影响治疗监测药物代谢的研究进展

Advances in research on the impact of the plateau environmental on the drug metabolism

药学实践与服务. 2020, 38(2): 105-109 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201912096

蜂斗菜总内酯对动物高原缺氧保护作用的研究

Protective effects of the total bakkenolides from *Petasites. tricholobus* on high altitude hypoxia

药学实践与服务. 2017, 35(2): 116-120,125 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.005

模拟高原缺氧环境对大鼠心、脑组织损伤的研究

Study on myocardium and brain damage in rats by simulating high altitude

药学实践与服务. 2018, 36(3): 250-254 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.013

早期肠道菌群干预对帕金森病患者便秘症状及多巴丝肼疗效的影响

Constipation alleviation and the efficacy improvement of levodopa and benserazide in Parkinson patients with early intestinal flora intervention

药学实践与服务. 2018, 36(6): 547-550 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.015



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

## · 综述 ·

## 高原低氧环境影响胃肠道功能的因素及药物保护作用研究进展

程俊飞<sup>1,2</sup>, 赵安鹏<sup>1</sup>, 赵以览<sup>1,2</sup>, 王子晗<sup>1</sup>, 李文斌<sup>1</sup>, 王 荣<sup>1,2</sup> (1. 联勤保障部队第九四〇医院药剂科, 甘肃 兰州 730050; 2. 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000)

**[摘要]** 由于高原环境具有低压、低氧和寒冷等因素, 急进高原人群易患消化系统疾病, 如上腹疼痛、食欲减退及恶心呕吐等胃肠道功能障碍, 严重影响了急进高原人群的健康及高原作业能力。急进高原引起的胃肠道功能障碍主要体现在胃肠道运动功能障碍、黏膜屏障功能受损及肠道菌群失调 3 个方面。目前胃肠道功能障碍发病机制仍不十分明确, 针对性预防和治疗药物较少。笔者对近年来胃肠道激素、氧自由基与炎症因子和肠道菌群等影响因素及药物保护作用等方面的研究做出归纳总结, 以期防治急进高原引起的胃肠道应急反应提供治疗方案和理论依据。

**[关键词]** 高原低氧; 胃肠道运动; 胃肠黏膜; 肠道菌群

**[文章编号]** 2097-2024(2023)11-0648-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202111018

## Progress on factors affecting gastrointestinal function and drug protection in high altitude hypoxia environment

CHENG Junfei<sup>1,2</sup>, ZHAO Anpeng<sup>1</sup>, ZHAO Yilan<sup>1,2</sup>, WANG Zihan<sup>1</sup>, LI Wenbin<sup>1</sup>, WANG Rong<sup>1,2</sup> (1. Department of Pharmacy, the 940th Hospital of Joint Logistics Support force of CPLA, Lanzhou 730050, China; 2. School of pharmacy, Lanzhou university, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** Due to factors such as low pressure, low oxygen and cold in the plateau environment, people who enter the plateau rapidly are susceptible to digestive system diseases, such as upper abdominal pain, loss of appetite, nausea and vomiting and other gastrointestinal dysfunction, which seriously affect the health and work ability of people who enter the plateau rapidly. The gastrointestinal dysfunction caused by the rapid advance to the plateau is mainly reflected in three aspects: gastrointestinal motility dysfunction, impaired mucosal barrier function, and intestinal flora imbalance. At present, the pathogenesis of gastrointestinal dysfunction is still not very clear, and there are fewer drugs for targeted prevention and treatment. Gastrointestinal hormones, oxygen free radicals, inflammatory factors, intestinal flora and other factors, as well as the protective effects of related drugs were reviewed in this paper to provide treatment options and theoretical basis for the prevention and treatment of the gastrointestinal emergency response caused by entering the plateau.

**[Key words]** high altitude hypoxia; gastrointestinal motility; gastrointestinal mucosa; intestinal flora

在高原低氧环境下, 会出现消化系统不适症状, 如上腹疼痛、消化不良、腹泻等, 症状严重时可能导致胃肠出血 (GIB) 甚至器官器质性损伤<sup>[1]</sup>, 对进入高原的人群身体有严重的危害。因此讨论进入高原人群胃肠道损伤的原因及保护十分必要。

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81673508); 甘肃省自然科学基金(20JR5RA598); 中央高校基本科研业务费专项(3192020009); 甘肃省青年科技基金计划(20JR10RA014); 联勤保障部队第九四〇医院院内课题(2021yxky065)

**[作者简介]** 程俊飞, 硕士研究生, 研究方向: 肠道菌群, Email: 1075124881@qq.com

**[通信作者]** 王 荣, 博士, 主任药师, 研究方向: 高原药学, Email: wangrong-69@163.com

### 1 高原低氧环境下影响胃肠道功能的因素

#### 1.1 影响胃肠道运动功能的因素

胃肠运动为食物消化吸收提供条件, 胃肠道内部的胃酸、胆汁、消化酶的减少导致胃肠道运动减缓<sup>[2]</sup>, 引起胃肠道功能受损。急进高原后, 胃肠运动减慢主要与胃肠道激素的分泌及 Cajal 间质细胞 (Interstitial cells of Cajal, ICC) 有关。

##### 1.1.1 胃肠道激素

胃肠激素对胃肠运动有一定的调节作用, 主要包括胃泌素 (GAS)、胃动素 (MTL)、生长抑素等<sup>[3]</sup>。胃泌素主要由胃及十二指肠黏膜开放型 G 细胞分泌, 具有促进胃肠蠕动的的作用, 分泌过多则会导致胃肠黏膜损伤, 影响胃肠道功能。胃动素由 Mo 细

胞分泌,分布于小肠,能够促进和影响胃肠运动及胃肠道对水及电解质的运输,胃动素升高,肠蠕动加快,可能会导致腹痛、腹泻等症。高原低氧环境下胃肠运动紊乱表现为激素分泌紊乱和胃肠运动收缩的频率的改变。李红<sup>[4]</sup>对急进高原个体胃肠激素进行检测,包括GAS、P物质(SP)及MTL,发现MTL、SP显著降低,GAS显著升高,说明急进高原后机体胃肠运动受到抑制,上述研究表明,急进高原后腹痛可能是GAS分泌增加引起。高原低氧环境会引起个体胃肠动力激素改变,进而导致胃肠运动缓慢,胃肠道分泌化学物质减少,化学屏障被破坏,从而引起急性胃肠黏膜损伤。

### 1.1.2 ICC

ICC是胃肠道慢波的启动细胞,在消化道电活动的传播及介导神经信号转导中发挥重要作用,ICC细胞受损,会导致慢波传导异常,影响胃肠道运动<sup>[5]</sup>。ICC特异性表达酪氨酸激酶受体(C-kit),干细胞因子(SCF)是C-kit的天然配体,SCF/C-kit信号通路关系着ICC的生长、发育及增殖的过程<sup>[6]</sup>。在急进一定海拔高原后,小肠推进率与C-kit mRNA表达呈正相关<sup>[7]</sup>,C-kit mRNA、SCF mRNA的表达和小肠推进率均降低<sup>[8]</sup>,表明急进高原导致胃肠道运动功能紊乱与SCF/C-kit机制有关。高原低氧条件下,SCF以及C-kit mRNA及蛋白表达水平均下降,说明高原低氧环境抑制SCF/C-kit信号通路,同时SCF与C-kit结合减少,影响ICC的生长、发育及增殖,进而影响小肠推进功能,SCF/C-kit信号通路图如图1所示。

缝隙连接又称为通讯连接,是细胞间跨膜信号传导的重要方式之一,缝隙连接蛋白43(Cx43)作为重要的连接蛋白之一,大量存在于胃肠道壁中,发挥信号传导作用。急进高原后大鼠小肠ICC细胞间缝隙连接受损,而且Cx43的表达出现异常<sup>[9]</sup>。说明急进高原后胃肠道运动功能受到影响与ICC以及缝隙连接蛋白有关,ICC细胞与消化道平滑肌间物质及电信号传递障碍,导致胃肠道运动功能障碍。

### 1.2 影响胃肠道黏膜屏障功能的因素

胃肠道黏膜屏障对维持机体内环境稳态有着至关重要的作用,高原低氧环境会对机体胃黏膜屏障产生不同程度的破坏,低氧刺激肥大细胞释放组织胺和胃窦G细胞释放胃泌素,使血清胃泌素浓度显著升高。升高的胃泌素促进H<sup>+</sup>分泌,导致组织胺浓度上升,毛细血管扩张,通透性增加<sup>[10]</sup>,引起血浆渗入胃腔,使血液黏稠度增加,同时缺氧导致红细

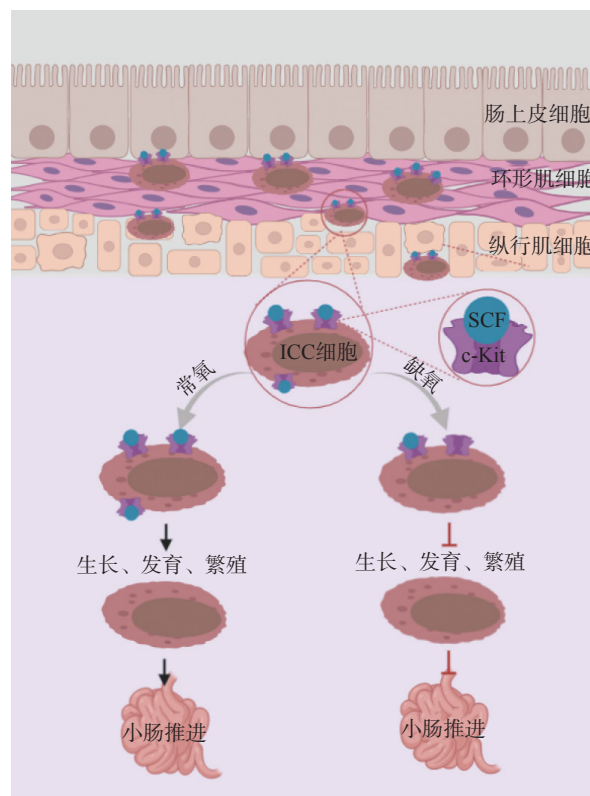


图1 高原低氧条件对SCF/C-kit通路的影响

注:黑色箭头代表促进作用;红色代表抑制作用

胞增多,加剧了血液黏稠程度,导致血栓以及出血的形成,即胃黏膜层细胞因缺血而糜烂、溃疡、出血等。在这个过程中,氧自由基、炎症因子、自噬和细胞因子发挥重要作用。

### 1.2.1 氧自由基与炎症因子

在高原低氧刺激下,胃肠黏膜产生大量的氧自由基(ROS)。产生的自由基数量过多会导致胃肠黏膜的损伤。低氧暴露可使大鼠小肠绒毛长度和数量均显著减少,氧自由基生成增多,导致小肠黏膜的结构和功能发生损伤<sup>[11]</sup>。ROS上调HIF-1 $\alpha$ 的水平,ROS介导的HIF-1 $\alpha$ 信号转导可能是高原条件下胃功能受损的相关机制<sup>[12]</sup>。

缺氧后机体炎症也会导致胃肠黏膜损伤,Wang等人<sup>[13]</sup>发现将大鼠置于低压氧舱后,其血清中Zonulin、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6水平升高,CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>T细胞比值和小肠NK细胞数量增加,小肠NK细胞的mRNA和蛋白表达水平升高。肠道TLR4、NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$ 和iNOS mRNA和蛋白表达水平均有所升高。急进高原后肠组织炎症因子有所上升,原因可能是在机体缺氧情况下,为了保证脑以及心脏等重要器官的血流供应,机体对血流进行重新分配,胃肠道在受到低张性以及循环性双重缺氧下,黏膜产生明显的损伤,引起机体炎症,炎症

因子表达上升又反作用于胃肠道,使胃肠道损伤进一步加重。

### 1.2.2 自噬

自噬是由溶酶体介导的吞噬自身衰老或损伤的细胞器、蛋白质以及细胞内病原体的过程,从而实现细胞的自我更新<sup>[14]</sup>,其能增强肠黏膜屏障,减轻肠道炎症,在维持肠黏膜稳态中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。大鼠急进高原后使用自噬抑制剂会使肠组织的病理性损伤明显加重,无抑制剂时损伤减轻<sup>[16]</sup>,说明自噬可能是缺氧肠上皮细胞损伤过程中的保护因素之一。高原急性暴露导致肠上皮细胞的时间依赖性损伤,观察急性高原暴露肠功能衰竭大鼠自噬体的表达,发现 Beclin1 和 LC3B 蛋白的表达明显升高<sup>[17]</sup>,表明自噬可能有助于清除肠上皮组织中受损的细胞和蛋白,在修复受损细胞中发挥着重要作用。

### 1.2.3 细胞因子

三叶因子 (TFF) 家族是一种参与胃肠道黏膜愈合的重要因子,该家族由 TFF1、TFF2 和 TFF3 多肽组成<sup>[18]</sup>,TFFs 有影响胃黏膜黏液的黏度和弹性及促进黏膜创面愈合<sup>[19]</sup>的作用,高原缺氧环境条件下肠上皮组织中 TFF mRNA 表达量明显升高<sup>[20]</sup>,说明高原缺氧环境导致胃黏膜损伤后,机体会启动损伤修复的相关机制,TFF 家族在此过程中会发挥一定的保护作用。

### 1.3 肠道菌群变化对胃肠道功能的影响

人肠道内寄生着 10 万亿个细菌,其参与了人体内许多生理过程,包括消化和代谢功能、上皮屏障的调节、发育和免疫系统的调节等,是影响人胃肠道功能的重要因素。急进高原除了会对胃、肠黏膜有损伤作用,对人体内肠道菌群的数量和组成也有影响。肠道菌群是人体肠道的正常微生物,如双歧杆菌,乳酸杆菌等,能够合成机体所必需的维生素以及利用蛋白质残渣合成氨基酸,在缺氧情况下,随着时间的延长,肠黏膜受到严重破坏,肠道菌群发生转移,破坏肠系膜淋巴结的结构,加剧氧化应激,进而影响肠道自身免疫功能的完整性<sup>[21]</sup>。

肠道菌群包含了极为多样的微生物群落,每个个体约有 500 种细菌,其中拟杆菌门 (*Bacteroidetes*) 最为丰富和多样,而高原环境会导致拟杆菌门组成显著增加<sup>[22]</sup>,Han 等人运用基因敲除法敲除 Hif-1 $\beta$ ,发现拟杆菌门在 Hif-1 $\beta$  缺失小鼠中比高原空白组小鼠中的数量更多<sup>[23]</sup>,这表明拟杆菌门不仅对氧含量敏感,而且可能能够感知氧相关基因的变化。与拟杆菌门相同,肠杆菌门 (*Enterobacteriaceae*)

与  $\gamma$  变形菌门 (*Gammaproteobacteria*) 有相同的变化。缺氧后,肠杆菌门丰度增加,肠杆菌门的过度生长促使细菌易位,从而导致内毒素的扩散<sup>[24]</sup>,这表明缺氧会引起机体内肠道菌群紊乱,进而引起胃肠道功能被破坏。

短链脂肪酸 (SCFAs) 作为结肠细胞的能量来源,具有调节葡萄糖代谢、调控肝脏甘油三酯和胆固醇的生物合成、抑制病原体生长及减轻肠道炎症等作用。其中丁酸在肠上皮细胞增殖,分化,功能方面有重要作用。丁酸盐能通过营养功能及保护细胞内信号传导作用保护猪结肠上皮免受缺氧诱导的损伤,同时降低炎症因子的表达<sup>[25]</sup>。肠道菌群能通过调节嗜中性粒细胞的迁移和功能影响 T 细胞分化,有利于调节性 T 细胞 (Tregs) 的分化和扩增,而调节性 T 细胞是介导免疫耐受的关键组成部分<sup>[26]</sup>。在 T 淋巴细胞中 SCFAs 刺激 G 蛋白偶联受体 (GPR41),抑制炎症细胞因子如白介素 10 (IL-10) 和干扰素 (IFN) 的生成等<sup>[27]</sup>。在体内和体外,丁酸盐通过抑制组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 的活性,改变 CYP1A1 的表达及活性,减少了吡啶代谢物的清除,并增加了吡啶代谢物进入固有层的途径,在固有层中,它们通过刺激 IL-3 和 Th17 细胞分泌 IL-22 和 IL-17 来增强肠道免疫力。这些细胞因子能增加黏蛋白和抗菌肽的产生,从而改善肠道屏障功能。丁酸盐对肠道保护作用如图 2。

高原低氧环境会导致肠道菌群的组成和比例发生改变,例如肠杆菌门的增加会导致机体内毒素扩散,影响肠屏障功能以及导致肠道炎症。厚壁菌门减少会导致 SCFAs 生成减少,低温低氧环境会导致肠道菌群产生的 SCFAs 减少<sup>[28]</sup>,丁酸盐产生量降低,致丁酸盐对肠道保护作用降低,进而影响肠道功能以及完整性,说明高原低氧条件会通过肠道菌群的改变破坏肠道屏障功能以及导致肠道损伤,同时降低 SCFAs 对肠道的保护作用,影响肠功能。

高原低氧环境可造成急性胃黏膜损伤甚至急性上消化道大出血等严重情况。目前对于急进高原病的研究较多,但急进高原导致的胃肠道损伤具体机制尚不明确,因此,研究急进高原个体胃肠损伤对防治应激损伤、加快疾病恢复具有重要的意义。

## 2 胃肠道功能损伤药物保护作用研究

### 2.1 改善胃肠道运动功能药物

中药复方擅于从整体出发,主张辨证论治,标

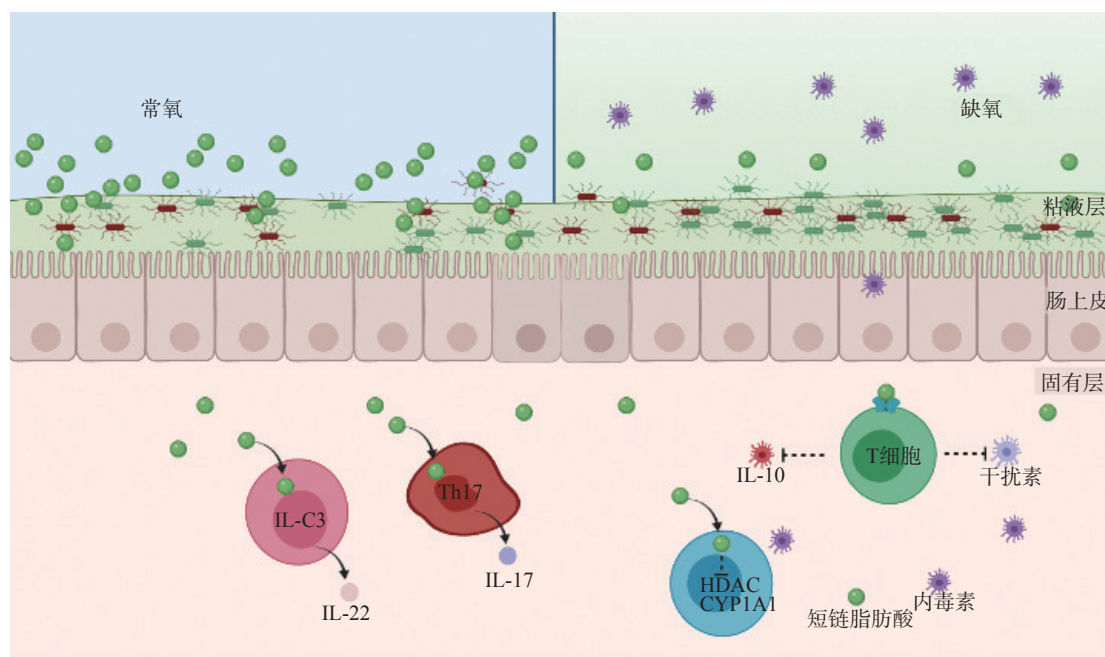


图2 高原低氧条件肠道菌群改变的影响

本兼治,治疗多种疾病成效显著。急进高原导致胃  
肠运动减慢,除了使用常用的促胃动力药物治疗以

外,使用中药复方等也能达到促进胃肠道运动的作  
用,如表1所示。

表1 保护胃肠道功能的药物及相关机制

改善胃肠道功能的 药物类型	复方名(药物名称)	作用效果及机理
改善胃肠道运动 功能的药物	丹皮-蒲公英配伍 <sup>[31]</sup>	提升小肠推进率,降低胃残留率,改善胃肠动力障碍。
	大承气汤改良方 <sup>[32]</sup>	促进MTL释放,改善肠梗阻小鼠的胃肠道运动功能,减轻炎症反应,调节肠道菌群。
	胃理气方 <sup>[33]</sup>	升高C-kit、SCF的mRNA及蛋白的表达水平,上调SCF/C-kit信号通路相关蛋白表达。
	白术内酯I(Atractylenolide-1) <sup>[34]</sup>	激活SCF/C-kit信号通路,调节氧化应激反应,抑制Cajal间质细胞的凋亡,改善胃运动功能。
	阿奇霉素 <sup>[35]</sup>	激动胃动素受体,诱发大幅度的胃推进型收缩,且药物相互作用及副作用少。
改善胃肠道黏膜 屏障功能的药物	普鲁卡必利 <sup>[36]</sup>	高选择性5-羟色胺4(5-HT4)受体激动剂,与受体结合后,抑制环状平滑肌松弛和胆碱能传递,增强乙酰胆碱的释放,促进胃肠蠕动和黏液分泌。
	肠黏膜抗氧化活性肽 <sup>[37]</sup>	清除自由基,提升超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低丙二醛(MDA)活性,保护肠黏膜。
	香连丸 <sup>[38]</sup>	促进DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠的自噬作用,抑制炎症反应,保护肠上皮屏障。
	阿波萝素 <sup>[39]</sup>	调节自噬途径,抑制肠上皮细胞凋亡,改善肠上皮屏障及屏障稳态。
	微囊化阿霉素(NLC-DOX) <sup>[40]</sup>	改善绒毛高度和隐窝深度,降低炎症因子表达,保持肠道通透性,增加紧密连接蛋白跨膜蛋白(ZO-1)和胞浆附着蛋白(Occludin)的表达。
	Emu Oil Combined with Lyprinol™ <sup>[41]</sup>	小肠中部的隐窝深度标准化,降低了肠 髓过氧化物酶(MPO)水平,减轻肠道炎症,保护肠黏膜。
维持肠道菌群稳定 的药物	Dissotis rotundifolia <sup>[42]</sup>	减少出血、水肿和白细胞浸润以及提升谷胱甘肽(GSH)水平,降低MDA水平,增强过氧化氢酶(CAT)和SOD酶水平,保护胃黏膜。
	Rosmarinic Acid <sup>[43]</sup>	降低溃疡指数、减少胃液分泌量和降低酸度,通过抗炎和抗凋亡机制保护胃黏膜。
	多酚(绿茶多酚、姜黄素、白藜芦醇和槲皮素) <sup>[44]</sup>	促进有益细菌种的产生和生长,对抗胃肠道损伤。
	益生菌 <sup>[45]</sup>	防止胃肠道应激反应和肠道菌群失调的发生,减轻胃肠道反应的症状。
	粪便菌群移植 <sup>[46]</sup>	调节肠道菌群的组成与稳定及SCFAs的生成。
	rhein <sup>[47]</sup>	调节肠道微生物群,间接改变肠道中的嘌呤代谢,从而缓解肠道炎症,保护肠道。

## 2.2 改善胃肠道黏膜屏障功能药物

急进高原后,导致胃肠道黏膜的损伤,可以给

予平原常用黏膜保护药,例如米索前列醇、硫糖  
铝、枸橼酸铋钾等。同时也应使用降低氧自由基、

提升 SOD 活性的药物。自噬是维持抗微生物防御, 上皮屏障完整性和黏膜免疫的重要作用机制<sup>[29]</sup>, 许多自噬调节剂正被研究作为治疗肠道炎症的潜在药物。如表 1 所示。

### 2.3 维持胃肠道菌群稳定药物

急进高原后导致肠道菌群发生改变, 影响 SCFAs 对肠道的保护作用, 因此调节肠道菌群种类, 进而调节 SCFAs 的生成, 能促进宿主整体的健康状态, 具体药物如表 1 所示。益生菌是一类可对机体产生有益作用的微生物, 具有改善胃肠道内微生物平衡、胃肠道内激素释放以及细胞因子水平的作用, 植入胃肠道益生菌能通过抑制致病菌达到治疗胃肠道疾病、保护胃肠道的目的, 因此急进高原人群可以通过益生菌制剂达到改善胃肠道损伤的作用, 除益生菌外, 使用针刺及服用中医药制剂等均被证明有一定调节肠道菌群、保护胃肠道的作用, 可用于肠道菌群失调导致的胃肠道损伤保护。除此之外, 将菌群从健康供体的粪便转移至接受患者的肠道, 即粪菌移植, 也能够重编肠道微生物群, 该方法被认为是在胃肠道的炎症性疾病中使肠道菌群正常化的有效方法, 在治疗或预防腹泻等胃肠道疾病<sup>[30]</sup>有发展前景, 但当前此方法并未用于高原致胃肠道损伤, 未来可能成为一个新的治疗手段。

### 2.4 其他

除以上保护方法外, 同时应该注重饮食<sup>[48]</sup>, 高原喜食生冷食品者胃肠道损伤程度更大, 表明急进高原后应减少食用生冷食品, 减轻胃肠道损伤。同时运动会增加缺氧程度, 进而增加胃肠道黏膜损伤程度, 因此应注意休息, 减少运动。急进高原后会引炎症因子上调, 应合并使用抗炎药物, 减轻炎症因子对胃肠道的进一步损伤。

## 3 展望

急进高原导致的胃肠道损伤如不及时治疗, 会引发严重的胃出血甚至器质性损伤, 对合适的治疗药物选择问题以及对高原低氧导致的胃肠功能改变的机制问题等进行深入探讨十分必要, 这对我们深入了解高原低氧导致胃肠功能改变的根本原因有重要意义, 也对保护急进高原人群胃肠道损伤具有重要的研究意义。此外, 利用中药复方改善胃肠道运动已有很多研究, 但中药复方制备成适宜推广的剂型需要进一步探讨。相信随着对高原低氧导致的胃肠功能改变的研究和探讨的深入, 必将为高原消化系统疾病的预防和治疗提供更有效的治疗手段。

## 【参考文献】

- [1] 康国锋, 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.
- [2] 赫玉宝, 张方信, 杜倩楠, 等. 高原缺氧与肠黏膜屏障损伤研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(12): 1470-1474.
- [3] 施铁英, 冯丽. 厚朴排气合剂对老年 2 型糖尿病胃轻瘫患者胃肠激素、胃动力和氧化应激的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(8): 7-11.
- [4] 李红, 郑必海, 郑建保, 等. 高原缺氧对急进高原个体胃肠动力激素及其黏膜屏障的影响 [J]. 激光杂志, 2010, 31(3): 78-79.
- [5] JOUNG J Y, CHOI S H, SON C G. Interstitial cells of Cajal: potential targets for functional dyspepsia treatment using medicinal natural products[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 9952691.
- [6] NAM J H, KIM W K, KIM B J. Sphingosine and FTY720 modulate pacemaking activity in interstitial cells of Cajal from mouse small intestine[J]. Mol Cells, 2013, 36(3): 235-244.
- [7] 陈嘉屿, 刘德科, 马强, 等. 急进高原对 Wistar 大鼠胃肠运动功能的影响及其机制研究 [J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(5): 307-310.
- [8] 刘德科, 吴红梅, 马强, 等. 生白术对急进高原大鼠小肠推进率以及 C-kit 和 SCF mRNA 表达的影响 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2015, 41(2): 32-36.
- [9] 朱琳, 贺巍, 范兴爱, 等. 快速进入高海拔地区对大鼠小肠 Cajal 间质细胞和缝隙连接蛋白 43 的表达影响 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(9): 1048-1051.
- [10] HILL G W, GILLUM T L, LEE B J, et al. Prolonged treadmill running in normobaric hypoxia causes gastrointestinal barrier permeability and elevates circulating levels of pro- and anti-inflammatory cytokines[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2020, 45(4): 376-386.
- [11] 金其贯, 余奇, 金爱娜, 等. 模拟高原训练对大鼠小肠黏膜屏障的影响及其小麦肽的干预作用 [J]. 西安体育学院学报, 2014, 31(2): 225-230.
- [12] LI K, HE C H. Gastric mucosal lesions in tibetans with high-altitude polycythemia show increased HIF-1A expression and ROS production[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6317015.
- [13] WANG Y P, HUO L L. Role of TLR4/NF-κB pathway in the damage of acute hypobaric hypoxia to small intestinal mucosa in rats[J]. Gen Physiol Biophys, 2021, 40(1): 79-88.
- [14] FOERSTER E G, MUKHERJEE T, CABRAL-FERNANDES L, et al. How autophagy controls the intestinal epithelial barrier[J]. Autophagy, 2022, 18(1): 86-103.
- [15] POTT J, KABAT A M, MALOY K J. Intestinal epithelial cell autophagy is required to protect against TNF-induced apoptosis during chronic colitis in mice[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(2): 191-202.
- [16] 郑晓凤, 张久聪, 邓尚新, 等. 3-甲基腺嘌呤对急进高原缺氧大鼠肠上皮细胞损伤的自噬影响研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7): 797-802.
- [17] ZHANG F X, DENG Z Y, LI W X, et al. Activation of autophagy in rats with plateau stress-induced intestinal failure[J]. Int

- J Clin Exp Pathol, 2015, 8(2): 1816-1821.
- [18] FABISIAK A, BARTOSZEK A, KARDAS G, et al. Possible application of trefoil factor family peptides in gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus[J]. *Peptides*, 2019, 115: 27-31.
- [19] GE H F, GARDNER J, WU X S, et al. Trefoil factor 3 (TFF<sub>3</sub>) is regulated by food intake, improves glucose tolerance and induces mucinous *Metaplasia*[J]. *PLoS One*, 2015, 10( 6) : e0126924.
- [20] 李康, 李启杰, 付祥胜. 高原缺氧对肠黏膜屏障的影响及 TFF1 表达变化的研究 [J]. *西藏科技*, 2020(2): 60-62.
- [21] CHEN Q C, WANG H Y, DONG A Y, et al. Effects of intermittent hypoxia intestinal bacterial translocation on mesenteric lymph node injury[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2021, 44(1): 32-37.
- [22] SUN Y M, ZHANG J H, ZHAO A P, et al. Effects of intestinal flora on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin in high-altitude hypoxia[J]. *PLoS One*, 2020, 15( 3) : e0230197.
- [23] HAN N, PAN Z Y, HUANG Z Y, et al. Effects of myeloid hif-1 $\beta$  deletion on the intestinal microbiota in mice under environmental hypoxia[J]. *Infect Immun*, 2020, 89(1): e00474-e00420.
- [24] NAGPAL R, YADAV H. Bacterial translocation from the gut to the distant organs: an overview[J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 71(Suppl 1): 11-16.
- [25] DENGLER F, KRAETZIG A, GÄBEL G. Butyrate protects porcine colon epithelium from hypoxia-induced damage on a functional level[J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 305.
- [26] YEHUALASHET A S, YIKNA B B. Microbial ecosystem in diabetes mellitus: consideration of the gastrointestinal system[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1841-1854.
- [27] DURAZZO M, FERRO A, GRUDEN G. Gastrointestinal microbiota and type 1 diabetes mellitus: the state of art[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1843.
- [28] RAMOS-ROMERO S, SANTOCILDES G, PIÑOL-PIÑOL D, et al. Implication of gut microbiota in the physiology of rats intermittently exposed to cold and hypobaric hypoxia[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0240686.
- [29] HAQ S, GRONDIN J, BANSKOTA S, et al. Autophagy: roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 19.
- [30] LI Y X, XIA S T, JIANG X H, et al. Gut microbiota and diarrhea: an updated review[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 625210.
- [31] 李晓潇, 黎璇, 黄继杰, 等. 丹皮-蒲公英及其配伍对慢性应激小鼠胃肠动力的影响 [J]. *右江医学*, 2021, 49(4): 246-249.
- [32] 李敏, 林思思, 刘胜远, 等. 中药大承气汤改良方对术后肠梗阻小鼠胃肠功能的影响及机制研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3): 466-474.
- [33] 姜巍, 周剑杰, 程寒, 等. 基于干细胞因子 (SCF)/C-kit 信号通路探讨和胃理气方治疗功能性消化不良胃肠运动功能障碍的作用机制 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(4): 766-773.
- [34] LI H, CAO W, ZHANG X B, et al. Atractylenolide-1 alleviates gastroparesis in diabetic rats by activating the stem cell factor/c-kit signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4): 691.
- [35] MOUGEY E B, SAUNDERS M, FRANCIOSI J P, et al. Comparative effectiveness of intravenous azithromycin versus erythromycin stimulating antroduodenal motility in children[J]. *J Pedi Gast Nutr*, 2021, 74(1): 25-32.
- [36] HONG J T. Current opinion on prucalopride in gastroparesis and chronic constipation treatment: a focus on patient selection and safety[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 601-615.
- [37] 丁琪琪. 肠黏膜抗氧化活性肽的制备、分离纯化及鉴定 [D]. 扬州: 扬州大学, 2017.
- [38] WANG B Y, GONG Z Q, ZHAN J Y, et al. Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 594847.
- [39] MIAO Y M, LV Q, QIAO S M, et al. Alpinetin improves intestinal barrier homeostasis via regulating AhR/suv39h1/TSC<sub>2</sub>/mTORC1/autophagy pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 384: 114772.
- [40] PINTO C M, HORTA L S, SOARES A P, et al. Nanoencapsulated doxorubicin prevents mucositis development in mice[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(7): 1021.
- [41] MASHTOUB S, LAMPTON L S, EDEN G L, et al. Emu oil combined with lyprinol™ reduces small intestinal damage in a rat model of chemotherapy-induced mucositis[J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(7): 1171-1180.
- [42] ADINORTEY M B, ANSAH C, ABOAGYE B, et al. Flavonoid-rich extract of *Dissotis rotundifolia* whole plant protects against ethanol-induced gastric mucosal damage[J]. *Biochem Res Int*, 2020, 2020: 7656127.
- [43] KANGWAN N, PINTHA K, LEKAWANVIJIT S, et al. Rosmarinic acid enriched fraction from *Perilla frutescens* leaves strongly protects indomethacin-induced gastric ulcer in rats[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9514703.
- [44] CHIU H F, VENKATAKRISHNAN K, GOLOVINSKAIA O, et al. Gastroprotective effects of polyphenols against various gastro-intestinal disorders: a mini-review with special focus on clinical evidence[J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 2090.
- [45] SIMON E, CU0103LINOIU L F, MITREA L, et al. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: implications and beneficial effects against irritable bowel syndrome[J]. *Nutrients*, 2021, 13( 6) : 2112.
- [46] EL-SALHY M, PATCHARATRAKUL T, GONLACHANVIT S. Fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: an intervention for the 21 st century[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(22): 2921-2943.
- [47] WU J W, WEI Z H, CHENG P, et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis[J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10665-10679.
- [48] RUEDA-ROBLES A, RUBIO-TOMÁS T, PLAZA-DIAZ J, et al. Impact of dietary patterns on *H. pylori* infection and the modulation of microbiota to counteract its effect. A narrative review[J]. *Pathogens*, 2021, 10(7): 875.