

跨高原地区急性高原适应不全的遗传易感性及急性高山病的预测研究现状

张艳美¹, 吴新华^{2*}, 刘宏²

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院心内科, 云南 大理

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月4日

摘要

随着社会经济的发展与交通便利性的提升, 平原地区居民赴跨高原(海拔1000~3500米)及高原地区旅游、作业人数逐年增加。急性高山病(Acute Mountain Sickness, AMS)的发病率也随之增加, AMS的核心症状包括头痛、呕吐、呕吐、疲劳等, 严重者可进展为危及生命的高原肺水肿(HAPE)或高原脑水肿(HACE)。AMS的发生与个体遗传易感性、海拔高度、个体生理及心理状态密切相关, 病理生理机制涉及呼吸、循环、消化等多个系统。本文系统综述AMS的诊断标准、病理生理机制、遗传易感性及预测模型研究进展, 旨在为临床防治提供理论依据。

关键词

急性高原反应, 跨高原, 病理生理, 遗传易感性, 预测

Current Research on Genetic Susceptibility to Acute High-Altitude Maladaptation and Prediction of Acute Mountain Sickness in Trans-Plateau Regions

Yanmei Zhang¹, Xinhua Wu^{2*}, Hong Liu²

¹Clinical Medical College, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 4, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张艳美, 吴新华, 刘宏. 跨高原地区急性高原适应不全的遗传易感性及急性高山病的预测研究现状[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 843-852. DOI: 10.12677/acm.2026.163855

Abstract

With socioeconomic development and improved transportation accessibility, the number of residents from plain areas traveling to or working in trans-plateau (1000~3500 meters above sea level) and high-altitude regions has increased annually. Consequently, the incidence of Acute Mountain Sickness (AMS) has risen. Core symptoms of AMS include headache, nausea, fatigue, etc., and severe cases may progress to life-threatening High-Altitude Pulmonary Edema (HAPE) or High-Altitude Cerebral Edema (HACE). The occurrence of AMS is closely associated with individual genetic susceptibility, altitude, and physiological/psychological status, involving pathophysiological mechanisms across respiratory, circulatory, and digestive systems. This review systematically summarizes advancements in diagnostic criteria, pathophysiology, genetic susceptibility, and prediction models for AMS, aiming to provide a theoretical basis for clinical prevention and treatment.

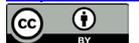
Keywords

Acute Mountain Sickness, Trans-Plateau, Pathophysiology, Genetic Susceptibility, Prediction

Copyright © 2026 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. 背景

跨高原地区是介于亚高原与高原之间的过渡地带(海拔 1000~3500 米)。近年来,随着网络及旅游业的发展,从平原前往跨高原地区旅行人数逐年增加。然而,急进跨高原地区健康风险也随之增加,其中急性高山病(acute mountain sickness, AMS)最常见,AMS 是指世居于平原的人进入海拔 3000 m 以上高原地区,或原在高原地区居住到平原生活一段时间后重返高原时,机体对高原自然环境未适应的一系列急性缺氧反应;包括轻型急性高山病(acute mountain sickness, AMS)、高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)、高原脑水肿(high altitude cerebral edema, HACE)。

AMS 的核心症状主要表现为头痛、头晕、乏力、恶心及呕吐等,通常在抵达高原后 4 至 12 小时内发生。该疾病一般具有自限性,多数症状可在 2 至 3 天内自行缓解;但若不及时干预,可能进一步发展为具有潜在致命风险的高原性肺水肿或高原性脑水肿。值得注意的是,AMS 的发生存在明显的个体易感性差异,其影响因素涉及遗传背景、抵达海拔、气候环境、体力活动强度、个体体能状况以及上升速度等多方面[1]。流行病学调查显示,在海拔 2000~4300 米的旅游者中,AMS 发生率约为 25%~43% [2];而在海拔 3500~5000 米从事铁路建设的工人中,该比例可达 56% [3]。

随着检测技术水平的提高,目前对 AMS 的发病机制及遗传易感基因已取得部分研究进展,但仍缺乏能够准确预测高危个体的有效方法。因此,通过相关技术手段,于高原暴露前评估 AMS,及早识别易患急性高山症(AMS)的人群,从而使其避免前往高海拔地区、放缓登山速度或采用药物预防措施,以降低高原肺水肿等严重高原特发病风险及防范 AMS 发生。

2. 急性高山病的诊断

急性高山症(AMS)的疾病认知与标准化进程呈现显著时代特征,随着高原暴露人群扩大,其健康威胁备受关注,因此也推动了 AMS 诊断标准持续迭代更新,目前国内外主要有六种基于问卷的诊断 AMS

的主观评分量表, 包括路易斯湖急性高山病评分系统(The Lake Louise Acute Mountain Sickness scoring system, LLS)、临床评分量表(The clinical functional score, CFS)、视觉评分量表(visual analog scale score, VAS)、急性高山病-脑评分(the Acute Mountain Sickness-Cerebral score, AMS-C)、中国急性高原病评分(Chinese AMS Score, CAS)及 Hackett 临床评分(the Hackett clinical score) [4]。

急性高山症(AMS)的诊断须基于特定的高海拔暴露背景, 目前的诊断主要基于 2018 版路易斯湖问卷评分(Lake Louise AMS Score, LLAS)。现行最新版 LLAS 的诊断标准与评分方法如下:

2.1. 核心症状评估

头痛
胃肠道症状(厌食/恶心/呕吐)
疲劳/乏力
头晕

2.2. 评估方式

可通过受试者自填问卷、研究者面访问询或两者结合完成。

2.3. 诊断标准

总评分 ≥ 3 分
且头痛症状评分 ≥ 1 分
满足此两项标准即可确诊 AMS。

2.4. 严重程度分级(基于总分)

轻度 AMS: 3~5 分
中度 AMS: 6~9 分
重度 AMS: 10~12 分

3. 病理生理机制

高海拔环境以海拔高、气压低、氧含量低、紫外线强等为特点, 然而, 最苛刻的条件是缺氧, 氧对细胞代谢至关重要; 对缺氧的生理适应包括心血管、呼吸、代谢、血液学和内分泌反应。由于存在被称为缺氧反应元件的基因序列, 每个细胞都可以被认为是一个氧传感器。在急性缺氧时(几分钟到几小时), 这些元件的激活会触发各种因子的表达, 导致缺氧诱导因子(HIF1、HIF2 和 HIF3)的稳定。反过来, HIFs 诱导参与缺氧生理反应的信使和激素(如促红细胞生成素、血管内皮生长因子和葡萄糖转运蛋白)的表达⁷。细胞功能也可以通过离子通道的激活或抑制直接受到缺氧的影响, 如化学感受器的 K^+ 通道和平滑肌细胞的 Ca^{2+} 通道⁸。外周化学感受器是第一批受到低氧刺激挑战的传感器, 触发立即通气(过度通气)。

3.1. 呼吸系统

当平原居民进入高海拔地区, 低氧环境会迅速刺激机体, 导致肺通气量增加, 主要表现为潮气量增加。倘若低氧暴露时间延长或低氧程度进一步加深, 呼吸节律(频率)也将随之加快。个体若未能成功适应(习服)这种环境, 则可能引发急性高山病(AMS), 对呼吸系统造成多方面的损伤。其典型症状包括呼吸困难、头昏、疲劳。如未能得到及时有效的干预, 将可能发展成为高原肺水肿。

在缺氧环境下, 人体会产生一系列生理反应以适应低氧环境。其中, 肺血管会收缩以保证肺的通气

血流比例,这是一种保护反应,旨在适应低氧环境。然而,如果长时间处于缺氧状态,肺血管的持续收缩会损害这种保护反应,导致肺动脉压升高。肺血管收缩涉及对氧敏感 K^+ 通道的抑制,导致肺动脉平滑肌环细胞去极化,激活电压门控 Ca^{2+} 通道, Ca^{2+} 内流和血管收缩。

在高原低压低氧环境下,机体会迅速做出反应,主要包括:通气量增加、肺静态顺应性下降、血液中细胞计数和血细胞比容增高等,当这些改变不足以使机体适应高原环境时便会引起机体的病理性改变,其中心环节就是肺动脉高压。首先低氧造成肺动脉收缩,其主要原因是丘脑交感神经中枢兴奋、 Ca^{2+} 通道的激活,肺动脉收缩造成肺血管阻力增加进而引起肺动脉高压,进而引起肺内分流及肺间质水肿,造成肺弥散功能的减退。最终由于肺弥散功能不足,造成机体供氧不足并引起一系列症状。而且高原缺氧引起的肺血管收缩部位是不均一的,在收缩作用较弱的区域毛细血管压力升高、通透性增加,会形成漏孔。蛋白和红细胞会通过漏孔进入到肺间质和肺泡,进一步加重了呼吸系统的损害[5]。

肺动脉的病理性改变、肺间质水肿、呼吸肌疲劳及血液运氧能力下降共同造成了肺通气功能不足[6]。

3.2. 神经系统

神经系统作为 AMS 的主要靶器官,症状包括头痛、恶心、呕吐、认知障碍、疲劳等,严重时可进展为高原脑水肿(High-Altitude Cerebral Edema, HACE),威胁生命。其病理生理机制以低氧为核心,通过氧化应激、炎症激活、脑血流失调和神经递质失衡形成恶性循环,最终导致水肿及功能障碍。高原低氧是 AMS 的起始诱因,通过“低氧-炎症-水肿”的级联轴对神经系统造成损伤,低氧环境引发氧化应激,低氧诱导因子(HIF)活化虽旨在代偿缺氧,但过度表达引起血管通透性增加,促进脑水肿。脑组织微环境中,缺氧刺激小胶质细胞和星形胶质细胞释放白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β),通过血脑屏障(BBB)破坏进入中枢。这些因子增强血管通透性,并激活胶质细胞,形成正反馈循环;低氧上调补体 C3a 和 C5a,介导神经炎症和细胞损伤。脑血流(CBF)调节障碍是 AMS 神经损伤的核心,导致颅内压升高和水肿:低氧下,局部缺氧引发脑血管扩张(低氧性血管舒张),但调节能力下降,造成“高灌注综合征”——脑血流增加 20%~30%,升高颅内压,表现为剧烈头痛。VEGF 和炎症因子增加血脑屏障通透性,血浆蛋白渗入脑实质, MRI 可见白质高信号。缺氧抑制谷氨酸再摄取,导致突触间隙谷氨酸累积,过度激活 NMDA 受体,钙离子内流引发神经元死亡。

3.3. 循环系统

首次进入高原者迅速出现心慌、窦性心动过速、虚弱疲劳感。心血管系统在对缺氧的综合反应中起主要作用,涉及两种机制:中枢介导的肾上腺素能系统激活和对心脏和血管细胞的直接外周作用。髓质肾上腺素能中枢的激活是由对低氧血症敏感的颈动脉化学感受器输入驱动的。整个交感神经系统被激活,血浆和尿液儿茶酚胺浓度升高[7]。儿茶酚胺释放促使心率加快、心肌收缩力增强,心输出量增加,以维持组织氧供[8]。肺泡低氧抑制肺血管平滑肌 K^+ 通道,激活 ROCK/PKC 通路,导致 Ca^{2+} 内流增加;同时内皮功能紊乱(ET-1 \uparrow , NO \downarrow)放大收缩效应。肺血管阻力(PVR)升高 50%~300%,肺动脉平均压(mPAP)超 30 mmHg,右心室后负荷骤增[7]。心肌细胞代谢以有氧代谢为主,而高原地区氧含量降低造成了心肌细胞缺氧,低氧抑制线粒体氧化磷酸化,ATP 合成减少,乳酸堆积致细胞内酸中毒。HIF-1 α 上调促炎因子(TNF- α , IL-6),放大内皮损伤及 HPV 效应,协同醛固酮/ADH 分泌导致水钠潴留,促成肺水肿及外周水肿。

3.4. 消化系统

随着海拔的升高,人体胃肠道症状明显增多,主要临床表现包括恶心、呕吐、腹泻、腹胀、食欲不振等,其原因可能与肠黏膜屏障损伤、菌群失调、氧化应激、胃肠动力障碍及神经内分泌调控等机制有关。

低氧应激导致肠黏膜屏障损伤,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)激活导致血管内皮生长因子(VEGF)过度表

达, 引发微血管通透性增高, 血浆蛋白(如纤维蛋白原)和炎性细胞渗出, 形成黏膜水肿与糜烂(内镜可见弥漫性出血点)。

高原低氧环境使菌群结构紊乱: 厚壁菌门/拟杆菌门比值(F/B 值)倒置, 产短链脂肪酸(SCFA)的益生菌(如双歧杆菌、乳杆菌)丰度降低 30%~40%, 而条件致病菌(肠杆菌科、葡萄球菌)增殖, 加剧黏膜炎症。

低氧抑制迷走神经背核活动, 副交感张力下降, 交感/迷走平衡比(LF/HF)显著增高, 导致胃肠肽类激素如血管活性肠肽(VIP)、胃泌素、胆囊收缩素(CCK)、生长抑素、胃动素等释放, 影响胃肠动力和消化液分泌, 出现腹胀, 食欲不振; 同时由于脑水肿使大脑皮层兴奋以及低氧应激使胃肠道黏膜充血水肿, 出现恶心、呕吐和腹泻等病理反射, 甚至引起急性胃粘膜病变[9]。

4. 易感因素

急进高原人群中 AMS 发生率约为 30%~80%, 采用阶梯适应的方法进入高原, 虽然 AMS 的发生可明显减少, 但仍有 30%的人群发病; 同时, 急进高原人群中不发生 AMS 亦有一定比例, 约为 16%~30%。不少学者发现进入高原前后人体的部分生理、心理指标有明显差异, 且在平原测量这些指标时, 发病组与未发病组之间也存在显著差异。这种差异提示, 人群中存在着 AMS 易感者[10]。急性高原反应的发生由多个因素决定, 其中海拔高度及上升速度、个体易感性最主要。随着基因组学、代谢组学、蛋白组学的技术发展, AMS 个体易感性指标的研究日趋深入[11], 迄今为止, 学界已针对全谱系海拔相关疾病完成了数十种候选基因多态性的关联性评估, 其中多数基因同时也是高海拔适应遗传机制领域的经典研究对象, 例如低氧诱导通路核心基因 EPAS1、缺氧调控关键基因 EGLN1、eNOS 基因、HIF-1、VEGFA、HSP-70 等, 其在海拔相关疾病易感风险与高原适应性演化中均扮演着关键角色。尽管已有广泛研究, 但在进入高原前仍无法准确预测个体对 AMS 的易感性。目前尚无易测的遗传或生理指标能够预测个体对 AMS 的易感性。

5. 遗传易感性

由于个体对高海拔敏感和高海拔耐受存在很大的差异, 激发了对遗传背景、生物信息学相关指标变化对海拔适应情况的研究[12]。人类高海拔适应的遗传学研究历经了从早期理论回顾到基因组学深度解析的显著发展。早期研究主要聚焦于对高原人群(如藏族人)适应机制的遗传学假说进行系统性梳理。随着高通量基因组测序技术的广泛应用与普及, 研究者得以在全基因组范围内系统性地筛查与高海拔生理适应密切相关的遗传多态性位点, 从而揭示了大量先前未知的关键候选基因与信号通路。历经多年持续深入的群体遗传学、功能基因组学及表型关联研究, 现已积累了丰富且坚实的证据体系。在各种形式的海拔相关疾病中, 已经评估了许多候选基因多态性, 迄今为止, 已对 58 个基因在高原病中的作用进行了研究。其中 17 个基因显示出与高原病易感性或严重程度存在某种关联[13]。

缺氧是 AMS 发展的关键因素; 因此, 关于缺氧与基因相互作用关系的研究主要集中在 HIF-1、VEGF、HSP-70 和 eNOS 基因上。上述基因在高原病中的作用已被充分记载[14] [15]。

在一项横断面研究中, 发现 4 个 SNP (EPAS1 基因中的 rs6756667、VEGFA 基因中的 rs3025039、PPARA 基因中的 rs7292407 和 EGLN1 基因中的 rs2153364)与发生 AMS 的风险相关。其中, 携带 rs6756667 GG 基因型的急性高山病(AMS)患者发生轻度 AMS 和轻度胃肠道症状的风险, 高于携带其他基因型的患者。相反, rs3025039 CC 基因型与轻度 AMS 和轻度头痛的较低风险相关。这些数据表明, EPAS1 和 VEGFA 的单核苷酸多态性(SNPs)在中国汉族人群中对 AMS 的生理效应起着重要但不同的作用[16]。

高原肺水肿(HAPE)是急性高山病中的急危重症, 常发生于快速抵达高海拔地区且未能充分适应环境的个体。糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)由 NR3C1 基因编码, 在机体应激反应及炎症调控中扮演关键角色。有研究者对 133 例 HAPE 患者(HAPE-p)和 135 例匹配的 HAPE 耐药汉人(HAPE-r)的

NR3C1 基因的 30 个 snp 进行测序。分别计算基因型和等位基因频率、优势比(ORs)和 95%置信区间(95% ci)。研究结果显示: 12 个 snp 在 HAPE-p 组和 HAPE-r 组之间有显著性差异。在等位基因模型分析中, 我们发现 rs17287745、rs17209237、rs17209251、rs6877893、rs1866388 的等位基因“ A”; rs6191、rs6188 和 rs2918417 的等位基因“ C”; rs33388 和 rs4634384 的等位基因“ T”; rs41423247 和 rs10052957 等位基因 G 与 HAPE 风险增加相关。在遗传模型分析中, 研究发现优势模式下 rs17287745、rs6191、rs6188、rs33388、rs2918417、rs6877893、rs1866388、rs41423247、rs4634384、rs10052957 与 HAPE 风险增加相关 [17]。研究人员从 HAPE 患者和健康人群中提取了位于 10 个基因上的 10 个位点, 通过聚合酶链式反应进行扩增, 随后进行了测序。研究统计分析显示, ACE (rs4309)、EGLN1 (rs480902)、SP-A2 (rs1965708)、HSP70 (rs1008438)、PAI-1 (rs1799889)和 NOS (rs199983)在高原肺水肿(HAPE)组与健康对照组之间存在显著差异($P < 0.05$), 因此这些 SNP 位点被认为是 HAPE 易感性的指示标志[18]。矿化皮质激素受体由 NR3C2 基因编码, 在高原肺水肿(high-altitude pulmonary edema, HAPE)的血管张力调节中起重要作用。一项研究结果显示 NR3C2 基因 rs5522 多态性与中国人 HAPE 易感性相关。A 等位基因可能与 HAPE 易感性有关。NR3C2 基因中 rs2070951 和 rs5522 的 C-A 和 C-G 单倍型的频率可能增加 HAPE 的风险[19]。

Table 1. Excerpt of relevant locus information

表 1. 相关位点信息摘录

编号 Number	数据来源 Data origin	疾病 Disease	SNP 位点 SNPID	基因 Gene	
1	GF22605435	SNP	HAPE	rs10789097	MGC34796
2	GF81535984	SNP	HAPE	rs7318578	MIR17HG
3	GF41567513	SNP	HAPE	rs17735387	MIR17HG
4	GF33489179	SNP	HAPE	rs6203	HSD3B1
5	GF92332798	SNP	HAPE	rs3740397	CYP17A1
6	GF52261254	SNP	HAPE	rs10786712	CYP17A1
7	GF14884583	SNP	HAPE	rs6402	CYP11B1
8	GF73816132	SNP	AMS	rs3025039	VEGFA
9	GF62746768	SNP	HAPE	rs17287745	NR3C1
10	GF24668327	SNP	HAPE	rs5522	NR3C2
11	GF84590843	SNP	HAPE	rs1800796	IL6
12	GF43413472	SNP	HAPE	rs6010621	RTEL1
13	GF25342739	SNP	HAPE	rs17777329	LOC105370672
14	GF85265357	SNP	HAPE	rs843752	ACYP2
15	GF44227916	SNP	HAPE	rs6713088	ACYP2
16	GF06147443	SNP	HAPE	rs17045754	ACYP2
17	GF66079091	SNP	HAPE	rs1042718	ADRB2
18	GF55991628	SNP	HAPE	rs4524238	AGTR1
19	GF17823187	SNP	HAPE	rs275651	AGTR1
20	GF76743405	SNP	AMS	rs6756667	EPAS1
21	GF36675062	SNP	HAPE	rs1008438	HSPA1A

Table 2. Gene function table related to loci
表 2. 位点相关基因功能表

编号 Number	位点 Site	基因 Gene	基因类型 Gene type	基因功能 Gene function
GF06147443	rs17045754	ACYP2	protein coding	ACYP2 基因位于染色体 2p16.2, 编码一种酰基磷酸酶能快速水解膜泵的磷酸酶中间物, 对于维持体内 Ca ²⁺ 的平衡有着潜在的影响。最近的全基因组关联研究(GWAS)发现了 ACYP2 基因与端粒长度存在相关性。ACYP2 的部分基因与 HAPE 有关。
GF85265357	rs843752			
GF44227916	rs6713088			
GF66079091	rs1042718	ADRB2	protein coding	ADRB2 是分布在心肌细胞的肾上腺素能受体亚型, 主要存在于心室和心房, 并在蒲肯野氏纤维和窦房结有较高的比例分布, 其中在窦房结的密度比右心房高 2.5 倍多, 这决定了 ADRB2 更多地参与心率和心律的调节。
GF55991628	rs4524238	AGTR1	protein coding	肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)具有调节血管张力、增加水钠储留和升高血压等作用。HAPE 发生部分由于 RAAS 局部失调。血管紧张素 III 受体(AGTR1)分布在易感者中, 易感者的肺动脉压、肺血管阻力和肺血管阻力指数显著增高, 血管紧张素 III 型受体可能与 HAPE 易感有关。
GF17823187	rs275651			
GF76743405	rs6756667	EPAS1	protein coding	EPAS1 基因表达具有组织特异性, 主要表达在与氧转运和代谢相关的组织器官, 如胎盘、血管内皮以及肺脏等, 且参与多种机体生命活动和疾病的发生发展过程, 如代谢、血管生成、炎症以及肿瘤等。因此, 可以推断 EPAS1 基因在氧感知和氧代谢中具有重要作用。EPAS1 基因与高原的适应性有很强的相关性, 并且表现出与血红蛋白含量改变、血管生成及通透性改变、血流动力学改变等高原反应有极大的关联性。
GF84590843	rs1800796	IL6	protein coding	IL6 基因和血细胞生长因子相互作用, 相互协调, 共同完成造血及免疫调节等功能, 除此之外还参与了机体细胞分化、炎症等的病理生理过程。IL-6 在 HAPH 患者血清中含量升高, 而 IL-6 本身为一种炎症细胞因子, 在 HAPH 中, 炎症反应使肺组织细胞代谢需氧量增加, 而肺微循环血栓等原因阻断氧的供给导致肺组织的氧供需失衡, 在炎症部位形成低氧环境, 加重了低氧的程度。
GF43413472	rs6010621	RTEL1	protein coding	端粒延伸调节螺旋酶 1 (RTEL1)是一种对端粒长度调节至关重要的 DNA 螺旋酶, 在 DNA 复制、基因组稳定性、DNA 修复和端粒维持等多种基本细胞机制中发挥作用。有研究发现, RTEL1 的突变是肺纤维化风险的一个重要因素, 端粒维持缺陷导致端粒缩短是肺纤维化的一个原因。
GF73816132	rs3025039	VEGFA	protein coding	是 HIF-1 的另一个靶基因, 是一种有效的血管形成和血管通透性诱导因子, 特异性地作用于血管内皮细胞, 可在体内诱导血管新生, 具有维持血管正常状态和完整性、增加通透性、促进血管生成的作用。VEGF 是多功能性分子, 能增加血管通透性, 促进新生血管生成, 参与胚胎发育、创伤组织的修复、细胞增殖和分化、低氧、缺血、炎性反应及肿瘤等病理生理过程。一般认为, 低氧导致 VEGF 高表达主要是通过 HIF 实现。高原病患者中, VEGF 表达水平上调, 可能与低氧神经再生和保护功能有关。
GF62746768	rs17287745	NR3C1	protein coding	人类糖皮质激素受体基因(nuclear receptor subfamily3, group C, member 1, NR3C1)编码糖皮质激素受(glucocorticoidreceptor, GR), GR 在应激和炎症中起重要作用。GRs 是类固醇/甲状腺/视黄酸核受体超家族转录因子, 作为配体依赖性转录因子调节糖皮质激素应答基因的表达。研究发现 NR3C1 基因突变可显著降低 GR 功能, 从而影响应激和炎症效应。

续表

GF24668327	rs5522	NR3C2	protein coding	人类盐皮质激素受体基因(nuclear receptor subfamily3, group C, member 2, NR3C2)编码盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR); 一些研究证实了 MR 在人肺动脉内皮细胞和平滑肌细胞中的表达 MR 抑制可阻止大鼠单苦杏仁碱诱导的肺动脉高压的进展, 而 MR 激活可诱导平滑肌细胞增殖, 这可能有助于肺动脉高压的发生。也有研究表明, 醛固酮诱导内皮素受体 B 型的亚型翻译后修饰, 导致肺动脉一氧化氮生物利用度降低 MR 调节参与血管纤维化、炎症和钙化的基因, 并有助于冠状动脉内皮细胞炎症和氧化应激。因此, MR 可能在 HAPE 的血管张力调节中发挥重要作用
GF22605435	rs10789097	MGC34796	pseudo	rs10789097 位点无注释基因, 经 GWAS 挖掘获得, 有研究表明 rs10789097 (OR = 1.825; 95%CI = 1.062~3.135, P = 0.027)与 HAPE 风险增加相关
GF25342739	rs17777329	LOC105370672	ncRNA	rs17777329 位点无注释基因, 经 GWAS 挖掘获得, 有研究表明 rs17777329 (OR = 1.800; 95%CI = 1.083~2.991, P = 0.022)与 HAPE 风险增加相关
GF92332798 GF52261254	rs3740397 rs10786712	CYP17A1	protein coding	CYP17A 基因编码的 17 α -羟化酶是类固醇生成途径的关键调控酶, 类固醇激素代谢在高原肺水肿(HAPE)进展中起重要作用; 据报道: CYP17A1 的遗传变异与多种疾病易感性相关, 例如, CYP17A1 变异与西藏高原红细胞增多症(HAPC)的风险增加有关。
GF36675062	rs1008438	HSPA1A	protein coding	热休克蛋白 70 (Hsp70)家族是细胞保护基因产物的重要组成部分。当机体受到热休克或缺氧、缺血、氧化自由基等应激刺激时, Hsp70 家族基因表达增加, 可保护心、脑、肾、肺免受应激性损伤; Hsp70 家族的三个主要多态性基因 HSPA1A、HSPA1BKH1SPA1L 串联在 6p21.3 染色体上, 已被广泛评估与多种疾病相关, 如肺结核、急性肺损伤高原病和衰老。
GF14884583	rs6402	CYP11B1	protein coding	类固醇激素代谢在高原肺水肿(HAPE)进展中起重要作用。该基因编码细胞色素 P450 超家族酶的一个成员。细胞色素 P450 蛋白催化许多涉及药物代谢、胆固醇、类固醇和其他脂类合成的反应; 一些证据表明 CYP11B1/B2 位点在高血压和心血管调节中起重要作用; 据报道, CYP11B2 和 CYP11B1 多态性与原发性高醛固酮增多症的遗传易感性之间存在显著关联。
GF33489179	rs6203	HSD3B1	protein coding	类固醇激素代谢在高原肺水肿(HAPE)进展中起重要作用。HSD3B 是产生醛固酮、雌二醇、睾酮和皮质醇的类固醇生物合成途径中的关键限速酶。HSD3B 有两种组织特异性亚型 (HSD3B1 和 HSD3B2), 它们在人体内具有不同的底物亲和力, HSD3B1 的遗传变异可导致血浆醛固酮升高, 因此 HSD3B1 的遗传变异与 HAPE 存在相关性。
GF81535984 GF41567513	rs7318578 rs17735387	MIR17HG	ncRNA	该基因来源于 mir-17-92a-1 簇的宿主基因, 研究证实, MIR17HG 在细胞增殖、分化、血管生成等多种生长发育过程中发挥着重要作用。多个研究发现 MIR17HG 在肺部疾病中起重要作用; 且 MIR17HG 多态性与包括 HAPE 在内的多种疾病风险相关。

Beall 团队的研究数据显示, 包含 rs6756667 位点在内的 31 个单核苷酸多态性和与藏族人血液血红蛋白的水平显著相关[20]。已有相关研究显示: HIF 通路 EPAS1 基因 rs6756667 位点和 VEGFA 基因的 rs3025040 与 AMS 易感性相关; EPAS1 基因 rs6756667 位点与轻型和重型的 AMS 发病都显著关联, 而 VEGFA 基因的 rs3025040 与轻型 AMS 发病相关; 在 AMS 人群中, EPAS1 基因 rs6756667 位点与临床生

理指标 Hb、RBCs 和 HCT 相关联,可能是通过影响造血反应促进了疾病的发生,但是其具体影响的机制还值得进一步深入研究[21]。

本研究通过系统性文献回顾,从 397 篇文献中筛选出与 AMS 相关的基因,通过系统性文献整合与多维筛选框架,筛选出 16 个 AMS 易感基因及 21 个相关单核苷酸多态性(SNP)位点,其中急性高原反应(AMS)相关为 2 个基因 2 个位点,高原肺水肿(HAPE)相关为 14 个基因 19 个位点。表 1 为相关基因位点信息;AMS 相关基因位点有:rs10789097、rs17777329、rs1042718、rs6756667、rs1800796、rs843752、rs6713088、rs275651、rs17045754、rs6010621、rs1008438、rs6203、rs3740397、rs10786712、rs6402、rs7318578、rs17735387、rs17287745、rs5522、rs4524238、rs3025039。相关位点信息摘录详见表 1;位点相关基因功能详见表 2。

6. 急性高山病预测评估

目前,急性高山病(AMS)的诊断评估主要依赖 Lake Louise 评分(LLS)系统。然而,LLS 对受试者主观感受的依赖性,不仅导致了 AMS 诊断评估标准难以统一,也在一定程度上降低了其诊断特异性。因此,开发客观、精准的 AMS 评估与诊断技术至关重要。

AMS 反应程度个体差异性很大,在进入高原地区前后,从普通人群中筛查出高原反应易感者,从而加强有针对性地进入前训练和进入后关注,是一种有效减少严重高原反应或高原病的方法[22]。传统的对高原易感者的筛查研究主要集中在一些外在生理指标变化与 AMS 的对应关系上,如肺功能[23]、体重指数[24]、血液酸碱性[25]、用力肺活量[26]以及多种相关因素综合预测[27]等方面。然而这类方法存在显著局限性:一方面,它难以解释个体间 AMS 易感性的巨大差异——即使处于同一环境,部分人群发病风险显著高于他人;另一方面,无法精准识别个体易感者,难以有效降低 AMS 的发病率和重症率。

本研究通过系统性文献回顾,筛选出 16 个 AMS 易感基因及 21 个相关单核苷酸多态性(SNP)位点,拟研发一款急性高山病基因检测试剂盒芯片预测模型,于高原暴露前评估 AMS,及早识别易患急性高山症(AMS)的人群,从而使其避免前往高海拔地区、放缓登山速度或采用药物预防措施,以降低高原肺水肿等严重高原特发病风险及防范 AMS 发生。本研究首次在跨海拔区域为急性高山病遗传易感基因提供了证据,也为高原职业与旅行人群的精准风险评估和早期预防干预奠定了遗传分子基础。

基金项目

本研究获得大理大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号:DFY20250328003),患者均签署知情同意书。

参考文献

- [1] 陈玲, 吴世政, 罗凤鸣. 急性高山病的分子机制研究及管理现状[J]. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(6): 1418-1423.
- [2] Honigman, B., Theis, M.K., Koziol-McLain, J., Roach, R., Yip, R., Houston, C., *et al.* (1993) Acute Mountain Sickness in a General Tourist Population at Moderate Altitudes. *Annals of Internal Medicine*, **118**, 587-592. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-8-199304150-00003>
- [3] Wu, T.Y., Ding, S.Q., Liu, J.L., *et al.* (2012) Who Are More at Risk for Acute Mountain Sickness: A Prospective Study in Qinghai-Tibet Railroad Construction Workers on Mt. Tanggula. *Chinese Medical Journal (England)*, **125**, 1393-1400.
- [4] 刘鑫源, 罗勇军. 急性高原(山)病诊断标准的演变历程及最新进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(10): 188-192.
- [5] 潘庆庆, 吴玉. 急性高原病的病理生理机制研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2017, 38(1): 68-70.
- [6] 宋攀, 覃军, 高旭滨, 等. 急性高原暴露对健康青年男性肺功能的影响及与 AMS 的关系[J]. 军事医学, 2014, 38(4): 248-250.

- [7] Richalet, J., Hermand, E. and Lhuissier, F.J. (2023) Cardiovascular Physiology and Pathophysiology at High Altitude. *Nature Reviews Cardiology*, **21**, 75-88. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00924-9>
- [8] Naeije, R. (2010) Physiological Adaptation of the Cardiovascular System to High Altitude. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **52**, 456-466. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.03.004>
- [9] 马玉红. 高原低氧环境与胃肠动力紊乱性疾病探讨[J]. 中外医疗, 2008(31): 147-148.
- [10] 郑然, 周世伟. 急性高原病易感人群预测的研究现状[J]. 现代医药卫生, 2004(20): 2119-2122.
- [11] 韩松, 张晓波, 董冰媛. 急性高原病个体易感性指标的研究进展[J]. 实用医药杂志, 2014, 31(8): 749-751.
- [12] (2024) Molecular Mechanisms and Management of Acute Mountain Sickness. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, **55**, 1418-1423.
- [13] MacInnis, M.J., Koehle, M.S. and Rupert, J.L. (2010) Evidence for a Genetic Basis for Altitude Illness: 2010 Update. *High Altitude Medicine & Biology*, **11**, 349-368. <https://doi.org/10.1089/ham.2010.1030>
- [14] Maloney, J.P. and Broeckel, U. (2005) Epidemiology, Risk Factors, and Genetics of High-Altitude-Related Pulmonary Disease. *Clinics in Chest Medicine*, **26**, 395-404. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.05.002>
- [15] Appenzeller, O., Minko, T., Qualls, C., Pozharov, V., Gamboa, J., Gamboa, A., et al. (2006) Gene Expression, Autonomic Function and Chronic Hypoxia: Lessons from the Andes. *Clinical Autonomic Research*, **16**, 217-222. <https://doi.org/10.1007/s10286-006-0338-3>
- [16] Zhang, J., Shen, Y., Liu, C., Yang, J., Yang, Y., Zhang, C., et al. (2020) EPAS1 and VEGFA Gene Variants Are Related to the Symptoms of Acute Mountain Sickness in Chinese Han Population: A Cross-Sectional Study. *Military Medical Research*, **7**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00264-6>
- [17] Yang, Y., Du, H., Li, Y., Guan, W., Tang, F., Ga, Q., et al. (2019) NR3C1 Gene Polymorphisms Are Associated with High-Altitude Pulmonary Edema in Han Chinese. *Journal of Physiological Anthropology*, **38**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0194-1>
- [18] Yang, D., Yin, X., Li, Q., Wang, X., Gou, J., Liu, M., et al. (2025) Machine Learning Integration Identifying an Eight-Gene Diagnostic Signature for Acute Mountain Sickness. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **12**, Article ID: 1688025. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1688025>
- [19] Yang, Y., Xu, J., Tang, F., Ga, Q., Li, Y., Guan, W., et al. (2018) nr3c2 Gene Is Associated with Susceptibility to High-Altitude Pulmonary Edema in Han Chinese. *Wilderness & Environmental Medicine*, **29**, 488-492. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2018.07.006>
- [20] Gomersall, T. (2012) Acute Mountain Sickness. *Scottish Universities Medical Journal*, **1**, 98-103.
- [21] 郭黎. 低氧诱导通路相关基因的单核苷酸多态性和急性高山病的关联研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [22] 殷东辰, 施维茹, 温冬青, 等. 利用简易指标预测急性高山病的方法探讨[J]. 高原医学杂志, 2013, 23(2): 8-11.
- [23] 周其全, 高钰琪, 黄庆愿, 等. 肺功能测定对急性高原反应易感者预测价值的初步探讨[J]. 西北国防医药, 2004, 25(1): 13.
- [24] 王岩飞, 次旦群佩, 孙红娟, 等. 体重指数与急性高原病发病的相关分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(1): 85.
- [25] 周波, 周其全, 杨景义. 血液酸碱度对急性高原病易感人群预测价值的初步探讨[J]. 西北国防医药, 2006, 21(2): 284.
- [26] 王伦安, 周其全. 用力肺活量对急性高原病易感人群的预测价值[J]. 华西医学, 2003, 18(2): 231.
- [27] Berger, M.M., Hesse, C., Dehnert, C., Siedler, H., Kleinbongard, P., Bardenheuer, H.J., et al. (2005) Hypoxia Impairs Systemic Endothelial Function in Individuals Prone to High-Altitude Pulmonary Edema. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **172**, 763-767. <https://doi.org/10.1164/rccm.200504-654oc>