

高原低氧对药物代谢的影响及机制研究进展

李倩, 王荣, 杨峰, 王晓锋, 尹东锋

Research progress on the effects and mechanisms of plateau hypoxia on drug metabolism

LI Qian, WANG Rong, YANG Feng, WANG Xiaofeng, YIN Dongfeng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202403018>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肠道菌群参与糖尿病肾病的机制研究进展

Research progress on the mechanism of gut microbiota participating in diabetes nephropathy

药学实践与服务. 2024, 42(5): 181-184, 197 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312023

青藏高原肺结核合并念珠菌感染患者的病原菌分布特点及耐药率分析

Distribution characteristics and drug resistance rate of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis combined with *Candida* infection on the Tibetan plateau

药学实践与服务. 2024, 42(6): 260-262, 272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202304014

耐碳青霉烯类肠杆菌耐药机制的研究进展

Research progress on resistance mechanisms of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

药学实践与服务. 2024, 42(10): 419-425 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405005

基于真实世界数据的药物利用研究综述

Review of drug utilization research based on real-world data

药学实践与服务. 2024, 42(6): 238-243 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312010

度拉糖肽联合二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者机体代谢、体脂成分及血清脂肪因子的影响

Effects of dulaglutide combined with metformin on body metabolism, body fat composition and serum adipokines in obese patients with type 2 diabetes mellitus

药学实践与服务. 2024, 42(7): 305-309 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202305032

代谢相关脂肪性肝病的无创诊断与药物治疗

Noninvasive diagnosis and pharmacotherapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

药学实践与服务. 2024, 42(10): 411-418 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202403049



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

高原低氧对药物代谢的影响及机制研究进展

李倩^{1,2}, 王荣¹, 杨峰², 王晓锋², 尹东锋² (1. 新疆医科大学药学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆军区总医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 高原地区以其独特的低氧、低压、强辐射、寒冷和干燥等环境特点而著称。在低氧环境下, 人体生理功能和药物代谢均受到显著影响。为了深入理解药物在高原低氧环境中的代谢规律, 并指导高原地区的合理用药, 本文综述了高原低氧对药物代谢的影响, 重点关注了代谢特征、酶活性和表达的变化, 并深入探究了相关机制。

[关键词] 高原; 低氧; 药物代谢; 药物代谢酶; 肠道菌群

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202403018

Research progress on the effects and mechanisms of plateau hypoxia on drug metabolism

LI Qian^{1,2}, WANG Rong¹, YANG Feng², WANG Xiaofeng², YIN Dongfeng² (1. School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China; 2. General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000, China)

[Abstract] The plateau region is known for its unique environmental characteristics of low oxygen, low pressure, strong radiation, cold and dryness. Under the low oxygen environment, human physiological functions and drug metabolism are significantly affected. In order to gain a deeper understanding of drug metabolism in the plateau hypoxic environment and to guide the rational use of drugs in the plateau region, the effects of plateau hypoxia on drug metabolism were reviewed in this paper, which focused on changes in metabolic profiles, enzyme activity and expression, and probes the relevant mechanisms in depth.

[Key words] Plateau; hypoxia; drug metabolism; drug metabolising enzymes; gut flora

高海拔通常定义为海拔超过 2500 米的区域, 其特征包括低压、低氧、严寒和高辐射。缺氧对生理功能影响显著, 随着海拔上升, 氧气稀薄^[1]。低氧环境导致血氧饱和度下降, 引发低氧血症和组织缺氧^[2,3]。全球范围内因旅游、竞技、建设等原因, 每年有超过 200 万人移居高海拔, 其中我国居民占多数^[4]。在低氧环境下, 人体经历生理病理变化, 影响药物代谢, 改变药代动力学特性。尽管如此, 药物仍是治疗高原病和常规疾病的重要手段^[5]。

本文旨在全面探讨高原低氧条件下药物代谢的影响, 包括代谢特性、酶活性变化和表达调控, 以期为高原地区合理用药提供科学依据。

1 高原低氧对机体的影响

在高原地区, 机体会经历一系列的生理和病理

变化, 从而诱发一系列独特的高原病。这些疾病与机体在高原低氧环境下的适应性变化紧密相关。对于在高原生活或工作的人, 了解这些影响及其机制对高原病的预防和治疗至关重要。此外, 海拔高度、停留时间和生理机理等因素也会影响高原低氧对机体功能和代谢的影响程度^[6]。保宏翔等^[7]以急进高原后人体为研究对象, 发现由于气压和空气水平的改变, 人体在高原环境中感知能力下降, 从而导致了视觉失真和认知模糊, 也可能出现所谓的“高原反应”, 如头痛、恶心等, 这些生理反应可能导致个体对时间的感知出现偏差。

2 高原低氧对药动学的影响

急性或慢性暴露于高原低氧环境后, 药物的药动学参数会发生显著变化^[8,9]。已有大量文献证实, 高原特殊环境会导致机体药动学参数发生显著的改变。对家兔的研究表明, 急性缺氧使茶碱在兔体内的 AUC 增加, 清除率(CL)降低^[10]。对狗的研究表明, 慢性低氧暴露降低了地尔硫卓的 CL 和表观分布容积(V_d)^[11]。近年来, 更多的研究是在大鼠

[基金项目] 新疆军区总医院“喀喇昆仑”人才基金青年培育项目 (编号: 2022QN010)

[作者简介] 李倩, 主管药师, 研究方向: 药物新技术与新剂型研究, TEL: 0991-4992862, Email: 374265069@qq.com

[通信作者] 尹东锋, 主任药师, 研究方向: 药物新技术与新剂型研究, TEL: 0991-4992847, Email: ydf1112@163.com

身上进行的。Gola 等^[12]发现,在模拟高度 7620 米暴露一天后,布洛芬的半衰期($t_{1/2}$)和平均停留时间(MRT)与在海平面时相比均增加。7 d 和 14 d 布洛芬在大鼠体内的 CL 分别下降 29% 和 44%。Zhu 等^[13]发现,使大鼠暴露于海拔 5000 米维持 3 d 或 30 d,对乙酰氨基酚的 $t_{1/2}$ 分别增加 21.7% 和 40.9%, MRT 增加 19.6% 和 24.6%, AUC 分别增加 1.9 倍和 2.3 倍。CL 值降低 1.9 倍和 2.3 倍, V_d 降低 37.6% 和 38.6%。盐酸二甲双胍的 $t_{1/2}$ 分别提高 27.8% 和 56.6%, MRT 延长 24.6% 和 53.6%, 峰浓度(C_{max})下降 13.2% 和 25.6%。人体与动物在药物代谢活性和水平方面存在很大差异。在某些情况下,药物的清除率可能会降低;而在其他情况下,它可能会增加。这些差异对于高原地区合理用药的考量至关重要。Ritschel 等^[14]报道的研究表明,长期暴露于海拔 4360m 的环境后,哌替啶的消除速率常数(K_e)和 CL 降低,而 MRT 增加。Zhang^[15]的研究表明,长期暴露于高海拔环境使利多卡因的 $t_{1/2}$ 升高 29.8%。也有研究者利用临床模型研究了高海拔低氧对药物代谢的影响。结果表明,高原低氧可降低大部分药物的代谢,延长其清除过程。然而,这些变化的机制尚不完全清楚。据国内学者推测,缺氧对药物代谢的影响是由于缺氧条件下通过代谢器官的血液流量的改变和血浆蛋白含量的变化^[16]。黄琴等^[17]研究结果显示,阿托伐他汀在高脂血症大鼠体内生物利用度得到增强,吸收速度加快,同时药物在体内的滞留时间显著缩短。周杨等^[18]发现氯沙坦钾在缺氧组主要表现为 AUC、 C_{max} 降低、 $t_{1/2}$ 缩短、CL 和 V_d 升高,表现为口服吸收减慢,吸收程度降低,消除加快。

在高原低氧环境下,机体的生理变化和身体状况差异,以及遗传因素和生活习惯的不同,进一步加剧了药物代谢的差异^[19]。Li 等^[20]通过对比平原汉族、世居高原汉族和藏族志愿者的磺胺甲噁唑药动学特征,我们观察到在高原世居汉族和藏族健康男性志愿者体内,磺胺甲噁唑的药物代谢动力学存在显著变化,具体表现为 $t_{1/2}$ 延长和 CL 降低。

综上所述,在高原低氧的特殊环境下,个别药物除外,多数药物代谢速率降低,具体表现为 MRT(平均滞留时间)、 $t_{1/2}$ (半衰期)和 AUC(药时曲线下面积)的升高,同时消除速率常数和清除率相应降低,见表 1。

3 高原低氧对药物代谢酶表达的影响

药物代谢酶表达的变化对药物体内代谢至关

表 1 高原低氧条件下药物药动学参数的变化

药物/参数	MRT	$t_{1/2}$	AUC	K_e	CL
布洛芬			↓	—	—
乙酰氨基酚				—	—
盐酸二甲双胍				—	—
哌替啶		—	—	↓	↓
氯沙坦钾	—	↓	↓	—	—
阿托伐他汀钙	↓	—		—	—

注:—:无变化;↑:升高;↓:降低

重要^[21]。肝脏代谢过程分为 I 相(如 CYP450, CYP1A1 和 CYP1A2)和 II 相(如 NATs 和 GSTs)^[22, 23]。药物代谢是生物转化的核心途径。I 相代谢主要参与氧化、还原、水解等反应,其中细胞色素 P450(CYP450)是最主要的 I 相代谢酶, CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 和 CYP3A4 代谢 90% 以上的药物^[22]。II 相代谢酶主要催化葡萄糖醛酸化、硫酸化、乙酰化等反应,主要有 N-乙酰基转移酶(NATs)、谷胱甘肽巯基转移酶(GSTs)以及葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)等^[23]。

关于高原环境下药物代谢酶表达的研究,主要关注 CYP450 酶系统。Kurdi 等人^[24]发现急性缺氧 48 小时后,家兔 CYP1A1 蛋白表达下降约 20%。Fradette 等人^[25]指出,急性低氧下, CYP3A6 表达增加,而 CYP1A1、1A2 和 2C16 表达下降^[26]。CYP3A4 和 CYP3A7 在肺纤维细胞中表达受高原低氧影响^[27]。Zhou 等人^[28]的研究显示,模拟高原环境时,中度缺氧会抑制肝脏代谢酶。Zhu 等^[29]在大鼠中观察到,高原低氧下 CYP3A1 表达降低,急性、慢性和返回平原的缺氧组分别下降 23.95%、36.46% 和 29.59%。UGT1A1 酶在高原低氧下,急性和慢性环境蛋白表达均下降^[30], N-乙酰基转移酶 II 活性在 4600 米下降 38.7%^[19]。低温也影响酶动力学,张赛等^[31]的研究显示,体温降低影响药物代谢。

总结,高原低氧下, CYP450 酶如 CYP1A2、CYP2B6 的表达降低,导致咖啡因和苯妥英钠等药物代谢减慢^[32],表明低氧条件下的酶变化与药物代谢特性相符。

4 高原低氧对药物代谢的影响及其相关机理

目前,关于高原低氧条件下对药物代谢的影响机制仍处于摸索阶段,尚未形成明确的定论。缺氧条件下生理指标的变化并不能完全反映药物代谢的变化,因为不同的药物有不同的趋势。有报道称,在低氧条件下可能抑制肝脏药物代谢酶和肠道菌群的表达和活性来影响药物代谢^[21, 33, 34]。

4.1 高原低氧对代谢酶活性的影响

药物代谢主要发生在肝脏,分为 I 期和 II 期代谢,其中 I 期代谢的某些反应依赖于氧气。细胞色素 P450 酶(CYPs)作为关键代谢酶,其活性受 O₂ 浓度影响显著。CYPs 家族包括 CYP1A、CYP2A6 等,其 90% 以上药物由肝脏代谢。而且,它们的表达或活性的改变将显著影响大多数药物的代谢^[35]。

Gola 等^[36]的研究表明,在模拟海拔 7620 米暴露 1、7、14 d 后,CYP2C9 活性降低,布洛芬的代谢减慢。一些学者也研究发现,暴露于高海拔 3 d 的大鼠,CYP1A2、CYP3A1 的酶活性明显降低^[37, 38]。此外,国内学者在海拔 4300 米的高原进行研究证实,在急性缺氧条件下,大鼠的 CYP3A1 活性降低,进而造成其底物西地那非代谢速度减缓^[8]。Duan 等^[39]研究发现不论是高原急性还是低氧条件下,均会降低大鼠 CYP1A2、CYP2E1 和 CYP3A1 的活性,而增强了 CYP2D1 和 CYP2D6 的活性。近年来,许多研究者强调了 II 期药物代谢酶的重要性。Li 等^[9]研究发现,在高原低氧环境下会影响大鼠体内 UGT1A1 蛋白的表达,减弱对乙酰氨基酚的代谢。此外,既往研究表明在高海拔低氧条件下也会影响肾功能,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARBs)可作为临床干预手段,缓解高海拔缺氧对肾脏的影响^[40]。

4.2 肠道菌群

随着肠道菌群研究的深入,它被视作人体内“看不见的器官”。肠道微生物群落对健康至关重要,影响体重和免疫系统的平衡,失衡可能导致多种健康问题。药物通过口服摄入,会直接影响肠道菌群。菌群通过分泌酶(如水解酶、裂解酶、转移酶和氧化还原酶等)及生物活性分子,调控药物代谢,从而改变药物的药效和潜在毒性^[41, 42]。

4.2.1 高原低氧对肠道菌群的影响

氧气对人体和肠道菌群都很重要。急性和长期的高原暴露都改变了肠道菌群的组成和活性^[43]。在高原低氧条件下,人体表现不同程度的应激反应。如人消化期间小肠移行性复合运动频率会显著降低同时也伴随着小肠蠕动功能的减弱^[44]。在需氧量方面,Adak 等^[45]发现人类暴露于 3050 米海拔 15 d 后,厌氧菌总数增加,好氧菌数量显著减少。另一项对不同海拔的野生家鼠的研究也表明厌氧菌与海拔高度呈正相关。兼性厌氧菌、微嗜气菌和耐气菌均与海拔高度呈负相关^[46]。

长期暴露在高海拔环境中会导致人体肠道菌群的急剧减少^[47]。Zhang 等^[48]研究表明,急性高原

低氧暴露对大鼠的肠道菌群产生了显著影响,具体为拟杆菌门的成员数量出现了明显的增长;相反,普雷沃氏菌的数量则有所降低。对身处海拔高的人和海拔低的人比较的一项研究表明,高原与平原个体的肠道菌群在种类和构成上表现出明显的不同。不动杆菌和假单胞菌在高海拔人群中更为丰富^[49]。

4.2.2 在高原低氧条件下肠道菌群对药物代谢的影响

在高海拔地区,由于生理条件的特殊性,会导致代谢酶和转运蛋白的表达发生变化,从而影响药物的代谢和分布^[50]。张娟红团队^[48]首次证明了硝苯地平的代谢活性、药动学和生物利用度受高原环境肠道菌群变化的影响。与此同时该课题组的另一项研究显示,急性海拔暴露降低了肠道菌群对吡斯的明的预吸收代谢,导致 AUC 增加 57.60%,CL 减少 35.94%,极大地影响了吡斯的明的生物利用度^[51]。周雪姣等^[52]发现转运体(如肠道中的转运蛋白)的某些特定底物的吸收速率常数和渗透系数有所增加,表明肠道对这些底物的吸收能力增强,以应对低氧环境下的能量需求,这可能意味着转运体在特定条件下活性降低。赵元辰等^[53]使用 Western Blot 法来比较无菌小鼠和无特殊病原体小鼠(SPF)的细胞色素 P450 酶蛋白表达,发现与无菌小鼠相比,无特殊病原体小鼠体内形成的石胆酸会激活孕烷 X 受体(PXR)和组成型雄烷受体(CAR),进而上调某些细胞色素 P450 酶的表达^[54]。众所周知,除抗生素外,人类肠道微生物可以将 50 多种药物转化为具有改变药理特性的代谢物^[55]。双氯芬酸、吲哚美辛和酮洛芬(非甾体抗炎药)的代谢和毒性可通过去葡萄糖醛酸化和肠肝循环增加^[56]。许多研究发现,常用的强心苷类药物地高辛在许多患者体内代谢为强心活性代谢物,主要是因为其内酯环被还原。其中,只有蘑菇真杆菌可以将地高辛转化为还原衍生物^[57, 58]。这些研究表明,地高辛的代谢可通过减少人体肠道菌群来调节,从人体肠道菌群介导药物代谢的角度揭示了肠道微生物对药物代谢的重要性。Redinbo M.R.等^[59]人首先检测到人类微生物组编码的 β 葡萄糖醛酸酶。Yoo 等^[60]研究报道洛伐他汀与人或大鼠粪酶制剂孵育,可水解产生代谢物,说明肠道菌群在洛伐他汀的代谢过程中起到了关键作用。

5 展望

近年来,随着大量平原居民涌入高原,急性缺

氧问题频发。研究高原低氧如何影响药物代谢并指导高原居民用药,成为医学研究的焦点。尽管急性缺氧模型和低压氧舱有助于模拟,但它们无法完全复制高原低温、强辐射等复杂条件。长期高原生活导致的慢性缺氧研究受限,未来研究应更注重实地考察,克服模拟环境的局限,考虑多因素影响。目前,人体研究相对匮乏,需加强,以支持高海拔药物应用的科学依据。鉴于高原居民民族多样性和遗传差异,药物代谢的民族差异不容忽视。总之,高原低氧对药动学的影响复杂,需要进一步深入研究其机制。

【参考文献】

- [1] LI J, HE N P, WEI X H, et al. Changes in temperature sensitivity and activation energy of soil organic matter decomposition in different Qinghai-Tibet Plateau grasslands[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132795.
- [2] LANGEN U H, AYLOO S, GU C H. Development and cell biology of the blood-brain barrier[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35: 591-613.
- [3] MANFERDELLI G, MARZORATI M, EASTON C, et al. Changes in prefrontal cerebral oxygenation and microvascular blood volume in hypoxia and possible association with acute mountain sickness[J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(1): 76-85.
- [4] GONGGALANZI, LABASANGZHU, NAFSTAD P, et al. Acute mountain sickness among tourists visiting the high-altitude city of Lhasa at 3658 m above sea level: a cross-sectional study[J]. *Arch Public Health*, 2016, 74: 23.
- [5] LI X Y, GAO F, LI Z Q, et al. Comparison of the pharmacokinetics of sulfamethoxazole in male Chinese volunteers at low altitude and acute exposure to high altitude versus subjects living chronically at high altitude: an open-label, controlled, prospective study[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(11): 2744-2754.
- [6] 李向阳, 格日力. 高原低氧影响药物代谢的研究进展 [J]. 青海医学院学报, 2009, 30(2): 138-140, 142.
- [7] 保宏翔, 陈竺, 陆小龙, 等. 急进高原对新兵认知功能的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(14): 1498-1500.
- [8] ZHANG J H, WANG R. Changes in CYP3A4 enzyme expression and biochemical markers under acute hypoxia affect the pharmacokinetics of Sildenafil[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 755769.
- [9] 黄隆基, 张晓静, 罗林, 等. 高原环境对格列喹酮药代动力学参数的影响 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2022, 51(4): 389-396.
- [10] DU SOUICH P, COURTEAU H, KOBUSCH A B, et al. Effect of hypoxia on the cytochrome P-450 and theophylline metabolism[J]. *Eur J Pharmacol*, 1990, 183(6): 2122-2123.
- [11] DU SOUICH P, HARTEMANN D, SAUNIER C. Effect of acute and chronic moderate hypoxia on diltiazem kinetics and metabolism in the dog[J]. *Pharmacology*, 1993, 47(6): 378-385.
- [12] GOLA S, KESHRI G K, GUPTA A. Hepatic metabolism of ibuprofen in rats under acute hypobaric hypoxia[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(6): 751-758.
- [13] ZHU J B, YANG J X, NIAN Y Q, et al. Pharmacokinetics of acetaminophen and metformin hydrochloride in rats after exposure to simulated high altitude hypoxia[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 692349.
- [14] RITSCHEL W A, PAULOS C, ARANCIBIA A, et al. Pharmacokinetics of meperidine in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude[J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(7): 610-616.
- [15] ZHANG J L, ZHU J B, YAO X C, et al. Pharmacokinetics of lidocaine hydrochloride metabolized by CYP3A4 in Chinese Han volunteers living at low altitude and in native Han and Tibetan Chinese volunteers living at high altitude[J]. *Pharmacology*, 2016, 97(3-4): 107-113.
- [16] ZHAO A P, LI W B, WANG R. The influences and mechanisms of high-altitude hypoxia exposure on drug metabolism[J]. *Curr Drug Metab*, 2023, 24(3): 152-161.
- [17] 黄琴, 罗林, 王兆彦, 等. 高原缺氧对阿托伐他汀钙在高脂血症大鼠体内药动学及药效学的影响 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(7): 1227-1233.
- [18] 周杨, 朱俊博, 段雅彬, 等. 高原缺氧对氯沙坦钾代谢动力学的影响 [J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(4): 223-233.
- [19] 张娟玲, 李向阳. 高原低氧影响药物代谢的研究进展 [J]. 药理学学报, 2015, 50(9): 1073-1079.
- [20] LI X Y, LIU Y N, LI Y P, et al. Pharmacokinetics of sulfamethoxazole in healthy Han volunteers living at plain and in native Han and Tibetan healthy volunteers living at high altitude[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 2011, 46(9): 1117-1122.
- [21] 白雪, 刘贵琴, 杨建鑫, 等. 肠道菌群介导高原低氧对药物代谢的调节 [J]. 药理学学报, 2021, 56(10): 2787-2796.
- [22] SHREINER A B, KAO J Y, YOUNG V B. The gut microbiome in health and in disease[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31(1): 69-75.
- [23] 段雅彬, 朱俊博, 杨建鑫, 等. microRNA 介导低氧对药物代谢酶和转运体的调控 [J]. 药理学学报, 2021, 56(1): 50-60.
- [24] KURDI J, MAURICE H, EL-KADI A O, et al. Effect of hypoxia alone or combined with inflammation and 3-methylcholanthrene on hepatic cytochrome P450 in conscious rabbits[J]. *Br J Pharmacol*, 1999, 128(2): 365-373.
- [25] FRADETTE C, BATONGA J, TENG S, et al. Animal models of acute moderate hypoxia are associated with a down-regulation of CYP1A1, 1A2, 2B4, 2C5, and 2C16 and up-regulation of CYP3A6 and P-glycoprotein in liver[J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35(5): 765-771.
- [26] LI X Y, WANG X J, LI Y P, et al. Effect of exposure to acute and chronic high-altitude hypoxia on the activity and expression of CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and NAT2 in rats[J]. *Pharmacology*, 2014, 93(1-2): 76-83.
- [27] SUZUKI E, MATSUNAGA T, AONUMA A, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α chemical stabilizer, CoCl₂ and hypoxia on gene expression of CYP3As in human fetal liver cells[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 27(4): 398-404.
- [28] ZHOU X J, NIAN Y Q, QIAO Y J, et al. Hypoxia plays a key role in the pharmacokinetic changes of drugs at high altitude[J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(11): 960-969.
- [29] ZHU J B, DUAN Y B, DUO D L, et al. High-altitude hypoxia influences the activities of the drug-metabolizing enzyme CYP3A1 and the pharmacokinetics of four cardiovascular system drugs[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(10): 1303.

- [30] LI W B, JIA Z P, XIE H, et al. Effect of acute exposure to high altitude on the pharmacokinetics of propranolol[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2013, 38(9): 909-914.
- [31] 张赛, 符锋. 亚低温治疗对循环系统的影响 [J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2018(5): 313-316.
- [32] DU SOUICH P, FRADETTE C. The effect and clinical consequences of hypoxia on cytochrome P450, membrane carrier proteins activity and expression[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(9): 1083-1100.
- [33] 王建军, 周斌, 鞠钟鸣, 等. 高原特殊环境对药物代谢影响的研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(17): 1629-1632.
- [34] 魏应凤, 梁雁, 林臣鸿, 等. 无菌动物在肠-肝轴研究中的应用前景 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(6): 671-675.
- [35] LYNCH T, PRICE A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 76(3): 391-396.
- [36] GOLA S, GUPTA A, KESHRI G K, et al. Evaluation of hepatic metabolism and pharmacokinetics of ibuprofen in rats under chronic hypobaric hypoxia for targeted therapy at high altitude[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 121: 114-122.
- [37] LI W B, JIA Z P, XIE H, et al. Effects of acute exposure to high altitude on hepatic function and CYP1A2 and CYP3A4 activities in rats[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, 34(8): 1203-1206.
- [38] WANG R, SUN Y H, YIN Q, et al. The effects of metronidazole on Cytochrome P450 Activity and Expression in rats after acute exposure to high altitude of 4300m[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 296-302.
- [39] DUAN Y B, ZHU J B, YANG J X, et al. Regulation of high-altitude hypoxia on the transcription of CYP450 and UGT1A1 mediated by PXR and CAR[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574176.
- [40] MIX J, ELON L, VI THIEN MAC V, et al. Hydration status, kidney function, and kidney injury in *Florida* agricultural workers[J]. *J Occup Environ Med*, 2018, 60(5): e253-e260.
- [41] ZHANG J H, ZHANG J M, WANG R, et al. Effects of gut microbiota on drug metabolism and guidance for rational drug use under hypoxic conditions at high altitudes[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(2): 155-165.
- [42] 王凡, 王宏娟, 古同男, 等. 肠道微生物与相关疾病的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(18): 2487-2489.
- [43] HAN N, PAN Z Y, LIU G W, et al. Hypoxia: the “invisible pusher” of gut microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 690600.
- [44] 汪冬, 周其全. 高原缺氧环境下肠道菌群紊乱与急性重症高原病 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(2): 222-226.
- [45] ADAK A, MAITY C, GHOSH K, et al. Dynamics of predominant microbiota in the human gastrointestinal tract and change in luminal enzymes and immunoglobulin profile during high-altitude adaptation[J]. *Folia Microbiol*, 2013, 58(6): 523-528.
- [46] SUZUKI T A, MARTINS F M, NACHMAN M W. Altitudinal variation of the gut microbiota in wild house mice[J]. *Mol Ecol*, 2019, 28(9): 2378-2390.
- [47] LI L, ZHAO X. Comparative analyses of fecal microbiota in Tibetan and Chinese Han living at low or high altitude by barcoded 454 pyrosequencing[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14682.
- [48] ZHANG J H, CHEN Y Y, SUN Y M, et al. Plateau hypoxia attenuates the metabolic activity of intestinal flora to enhance the bioavailability of nifedipine[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1175-1181.
- [49] ZENG B, ZHANG S Y, XU H L, et al. Gut microbiota of Tibetans and Tibetan pigs varies between high and low altitude environments[J]. *Microbiol Res*, 2020, 235: 126447.
- [50] ZHANG J H, ZHANG J M, WANG R. Gut microbiota modulates drug pharmacokinetics[J]. *Drug Metab Rev*, 2018, 50(3): 357-368.
- [51] 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.
- [52] 周雪姣. 高原低氧对药物转运体 MDR1、MRP1 和 BCRP 的影响 [D]. 西宁: 青海大学, 2018.
- [53] 赵元辰, 崔乃强. 胆汁酸与肠道菌群相关性研究进展 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2018, 24(5): 666-671.
- [54] SELWYN F P, CHENG S L, KLAASSEN C D, et al. Regulation of hepatic drug-metabolizing enzymes in germ-free mice by conventionalization and probiotics[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(2): 262-274.
- [55] SPANOGIANNOPOULOS P, BESS E N, CARMODY R N, et al. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2016, 14(5): 273-287.
- [56] NOH K, KANG Y R, NEPAL M R, et al. Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs[J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(12): 1345-1355.
- [57] KUMAR K, JAISWAL S K, DHOKE G V, et al. Mechanistic and structural insight into promiscuity based metabolism of cardiac drug digoxin by gut microbial enzyme[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5287-5296.
- [58] HAISER H J, GOOTENBERG D B, CHATMAN K, et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lenta*[J]. *Science*, 2013, 341(6143): 295-298.
- [59] POLLET R M, D'AGOSTINO E H, WALTON W G, et al. An atlas of β -glucuronidases in the human intestinal microbiome[J]. *Structure*, 2017, 25(7): 967-977. e5.
- [60] YOO D H, KIM I S, VAN LE T K, et al. Gut microbiota-mediated drug interactions between lovastatin and antibiotics[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(9): 1508-1513.

[收稿日期] 2024-03-11 [修回日期] 2025-07-02
[本文编辑] 费永和