

# 高原暴露对视网膜损伤及氧化应激水平的影响

赵 权<sup>1</sup>, 王 嵩<sup>2</sup>, 尹 晨<sup>3</sup>, 景 梦<sup>3</sup>, 马 娟<sup>3</sup>, 蔡 岩<sup>2</sup>

引用: 赵权, 王嵩, 尹晨, 等. 高原暴露对视网膜损伤及氧化应激水平的影响. 国际眼科杂志, 2026, 26(5): 760-766.

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金青年项目 (No. 2022D01C846); 天山英才医药卫生高层次人才培养项目 (No. TSYC202401B032)

作者单位: <sup>1</sup>(832099) 中国新疆维吾尔自治区石河子市, 石河子大学医学院; <sup>2</sup>(830000) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆军区总医院全军眼科中心; <sup>3</sup>(830011) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学研究生院

作者简介: 赵权, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 蔡岩, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、白内障. wlmqren101@126.com

收稿日期: 2025-10-23 修回日期: 2026-03-23

## 摘要

**目的:** 探讨高原缺氧环境对大鼠视网膜损伤的影响及氧化应激相关指标水平的变化。

**方法:** 将 24 只健康雄性 SD 大鼠随机分为平原组和高原组, 每组 12 只 24 眼。平原组饲养于常氧环境 SPF 级动物实验中心, 高原组置于特殊环境人工舱 (模拟海拔 6 000 m) 7 d。采用光学相干断层扫描 (OCT) 检测视网膜结构层次并量化视网膜厚度; 苏木精-伊红 (HE) 染色观察视网膜病理形态变化; 免疫荧光 (IF) 检测视网膜组织低氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 表达; 透射电子显微镜 (TEM) 扫描观察视网膜神经节细胞 (RGCs) 超微结构; 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠视网膜组织内丙二醛 (MDA)、总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 和还原型谷胱甘肽 (GSH) 水平; 采用 2,7-二氯荧光素二乙酸酯 (DCFH-DA) 荧光探针法检测大鼠视网膜组织内活性氧 (ROS) 强度。

**结果:** 高原组大鼠 OCT 显示视网膜结构紊乱, 内、中环厚度增加, 外环厚度减少 (均  $P < 0.05$ ); HE 染色显示视网膜各层结构出现不同程度损伤, 层次界限模糊, RGCs 排列疏松并见部分细胞坏死; IF 提示高原组内核层 HIF-1 $\alpha$  表达升高 ( $P < 0.01$ ); TEM 显示高原组 RGCs 线粒体肿胀、嵴紊乱、基质电子密度减低; ELISA 及荧光探针法结果显示, 高原组大鼠视网膜组织中 MDA 含量和 ROS 荧光强度显著升高, T-SOD 及 GSH 水平则降低 (均  $P < 0.05$ )。

**结论:** 暴露高原环境下大鼠视网膜出现明显的形态结构损伤和超微结构变化, 氧化应激水平显著升高, 提示氧化应激可能在高原缺氧所致视网膜损伤中发挥重要作用。

**关键词:** 高原; 缺氧; 氧化应激; 视网膜损伤; 视网膜神经节细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.06

## High-altitude exposure on retinal damage and oxidative stress levels

Zhao Quan<sup>1</sup>, Wang Song<sup>2</sup>, Yin Chen<sup>3</sup>, Jing Meng<sup>3</sup>, Ma Juan<sup>3</sup>, Cai Yan<sup>2</sup>

**Foundation items:** Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation Youth Project (No. 2022D01C846); Tianshan Talent Medical and Health High-level Talent Training Project (No. TSYC202401B032)

<sup>1</sup>Shihezi University School of Medicine, Shihezi 832099, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Eye Center of Xinjiang Military General Hospital, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; <sup>3</sup>Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**Correspondence to:** Cai Yan. Eye Center of Xinjiang Military General Hospital, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. wlmqren101@126.com

Received: 2025-10-23 Accepted: 2026-03-23

## Abstract

• **AIM:** To investigate the effects of high-altitude hypoxic exposure on retinal injury and the associated changes in oxidative stress-related indicators in rats.

• **METHODS:** Twenty-four healthy male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into a plain group and a high-altitude group, with 12 rats (24 eyes) in each group. Rats in the plain group were housed under normoxic conditions in an SPF-grade animal facility, whereas rats in the high-altitude group were placed in a special environmental chamber simulating an altitude of 6 000 m for 7 d. Optical coherence tomography (OCT) was used to assess retinal layer architecture and quantify retinal thickness. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe retinal histopathological changes. Immunofluorescence (IF) was used to detect the expression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) in retinal tissue. Transmission electron microscopy (TEM) was applied to examine the ultrastructure of retinal ganglion cells (RGCs). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the levels of malondialdehyde (MDA), total superoxide dismutase (T-SOD), and reduced glutathione (GSH) in retinal tissue. In addition, intracellular reactive oxygen species (ROS) levels in retinal tissue were assessed using the 2', 7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA) fluorescent probe.

• **RESULTS:** OCT examination revealed disorganized retinal architecture in the high-altitude group, with increased inner and middle ring thickness and decreased

outer ring thickness compared with the plain group (all  $P < 0.05$ ). HE staining showed varying degrees of retinal layer damage, blurred layer boundaries, loosely arranged RGCs, and partial cellular necrosis in the high-altitude group. IF analysis demonstrated significantly increased HIF-1 $\alpha$  expression in the inner nuclear layer of the high-altitude group ( $P < 0.01$ ). TEM revealed mitochondrial swelling, disrupted cristae, and reduced matrix electron density in RGCs of the high-altitude group. ELISA and fluorescence probe assays showed significantly elevated MDA levels and ROS fluorescence intensity, accompanied by decreased T-SOD and GSH levels in the retinal tissue of the high-altitude group (all  $P < 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Exposure to a high-altitude hypoxic environment induces marked morphological and ultrastructural damage in the rat retina and significantly enhances oxidative stress, suggesting that oxidative stress may play a critical role in retinal injury induced by high-altitude hypoxia.

• **KEYWORDS:** high-altitude; hypoxia; oxidative stress; retinal damage; retinal ganglion cells

**Citation:** Zhao Q, Wang S, Yin C, et al. High-altitude exposure on retinal damage and oxidative stress levels. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026,26(5):760-766.

## 0 引言

高原性视网膜病变 (high altitude retinopathy, HAR) 是指未经习服者暴露于高海拔地区后因低压缺氧引起的视网膜一系列可逆或不可逆的破坏性反应<sup>[1]</sup>, 具体表现为视乳头水肿、动静脉迂曲扩张、棉绒斑和视网膜出血<sup>[2-3]</sup>。高原地区由于气压低、氧含量低、温度低、辐射强从而形成了极端的气候环境, 会引起呼吸、心血管以及中枢神经系统发生一系列病理生理变化, 从而代偿性出现高原反应<sup>[4-6]</sup>, 甚至因无法适应发展为急性高山病 (acute mountain sickness, AMS), 包括高原脑水肿 (high altitude cerebral edema, HACE)、高原肺水肿 (high altitude cerebral edema, HAPE) 以及高原性视网膜病变 (high altitude retinopathy, HAR)。视网膜作为中枢神经系统唯一外露部分<sup>[7]</sup>, 由于极高的氧耗率和代谢活性, 视网膜组织生成大量活性氧与抗氧化系统维持平衡<sup>[8]</sup>, 低压缺氧的环境可能会使得这一稳态被打破。本研究拟建立大鼠高原视网膜损伤模型, 探讨氧化应激在其损伤中的作用与影响。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 选取 8-10 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只, 体质量 250-280 g, 购自新疆医科大学动物实验中心 [许可证编号: SCXK (新) 2023-0001]。所有大鼠饲养于中国人民解放军新疆军区总医院中心实验科, 环境通风循环良好, 室温 18-26 °C, 湿度 35%-45%, 按照《实验动物管理条例》进行实验, 遵循“3R”原则, 并通过动物伦理审查 (批件号: DWLL2025061201)。

**1.1.2 主要试剂与仪器** 戊巴比妥钠 (Merck KgaA)、复方托吡卡胺滴眼液 (沈阳兴齐眼药股份有限公司)、卡波姆眼用凝胶 (博士伦有限公司)、大鼠丙二醛 (malondialdehyde, MDA) ELISA 试剂盒、大鼠还原型谷胱

甘肽 (glutathione, GSH) 比色法检测试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司)、总超氧化物歧化酶 (total superoxide dismutase, T-SOD) 比色法试剂盒、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 荧光法试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司); FAS 眼球固定液 (北京索莱宝科技有限公司); 抗低氧诱导因子 (HIF)-1 $\alpha$  兔多克隆抗体 (英国 Abcam 公司); 图湃全域 SS-OCTA; CaseViewer 软件 (3D HISTECH); 超薄切片机 (Leica); 透射电子显微镜 (日立, HT7800); Varioskan™ LUX 多功能酶标仪。

### 1.2 方法

**1.2.1 动物造模** 随机数字表法将 24 只健康雄性 SD 大鼠分为平原组和高原组, 每组 12 只 24 眼。平原组大鼠饲养于新疆军区总医院 SPF 级动物实验中心, 该中心属于常氧环境, 地区海拔 600 m, 温度 18-25 °C, 高原组大鼠饲养于新疆军区总医院西北特殊人工环境实验舱, 参数设置为: 模拟海拔 6 000 m, 温度 18-25 °C, 湿度 30%-40%, 舱内自动调控系统维持负压平衡。每天降舱 1 h, 大鼠可自由饮水、摄食, 连续 7 d, 间隔日观察并记录大鼠精神状态及体质量变化。

**1.2.2 光学相干断层扫描** 在造模完成后的 SD 大鼠中, 每组随机抽取 8 只进行视网膜检查。大鼠通过腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 1.5 mL 麻醉, 双眼滴复方托吡卡胺滴眼液实现散瞳效果, 并使用卡波姆眼用凝胶维持角膜透亮状态, 确保光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 的扫描清晰度。待大鼠反应迟缓后, 包裹全身, 暴露待检鼠眼。因大鼠无黄斑生理结构, 所以选择以视盘为中心的 24 mm×20 mm 扫描模式检查; 采集图像结束后, 用 24 mm×20 mm 图湃仪器自带软件对视网膜内层、外层以及全层厚度进行分析, 全视网膜厚度 (retinal thickness, RT) 定义为从内界膜 (internal limiting membrane, ILM) 到视网膜色素上皮层 (retinal pigment epithelium, RPE) 的垂直距离, 分别确定了三个不同直径范围的环状区域: 中央直径  $\leq 1$  mm 的圆环为视盘区 (内环),  $>1-3$  mm 为中环,  $>3-6$  mm 为外环, 比较各环的视网膜厚度值。所有图像均由同一位技师采集, 且由同一位经验丰富医生进行分析, 以确保实验数据的科学性和可信度。

**1.2.3 HE 染色** 完成 OCT 检查后经大剂量注射麻醉剂处死大鼠, 立即摘除眼球并置于 FAS 眼球固定液, 固定时间不少于 24 h, 对固定后的眼球组织进行不同梯度的乙醇脱水处理, 以去除组织中的水分。脱水完成后, 将组织进行石蜡包埋, 使用切片机进行厚度 4  $\mu$ m 的连续切片, 对切片进行 HE 染色, 观察视网膜病理形态结构变化。

**1.2.4 免疫荧光检测视网膜组织 HIF-1 $\alpha$  表达** 取制备好的石蜡切片经二甲苯及梯度乙醇脱蜡复水后进行抗原修复, 5% BSA 封闭 1 h, HIF-1 $\alpha$  一抗 (1:800) 4 °C 孵育过夜, PBS 清洗后加二抗 (1:1000) 避光孵育 1 h, PBS 清洗后加 DAPI (1 mg/L) 避光复染 5 min, 清洗后抗荧光衰减封片剂封片; 暗室内于荧光显微镜采集图像。

**1.2.5 透射电子显微镜** 经大剂量注射麻醉剂处死大鼠后, 立即摘除眼球并去除眼前节, 制备视网膜-脉络膜巩膜复合体标本, 将标本使用 2.5% 戊二醛进行预固定; 再用 1% 四氧化锇缓冲溶液后固定 2 h, 经过不同梯度酒精脱水, 嵌入环氧树脂中包埋。包埋块以 0.8  $\mu$ m 厚度行半薄切片, 经甲苯胺蓝染色在光镜下观察定位, 选取视网膜层次相对完整的区域以 90 nm 厚度行超薄切片, 在透射电子

显微镜(transmission electron microscope, TEM)上以80 kV成像观察并拍照,进一步了解视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的损伤情况。

**1.2.6 氧化应激指标检测** 经大剂量注射1%戊巴比妥钠处死大鼠后,立即摘除眼球并置于预冷的PBS缓冲液中,沿角巩膜缘做切口,去除角膜与晶状体后,完整剥离视网膜,并保存于-80℃冰箱备用。每0.1 g视网膜组织加入0.9 mL裂解液比例制备视网膜匀浆,通过BCA试剂盒测定总蛋白浓度。使用不同的试剂盒检测视网膜组织内MDA、GSH水平和T-SOD活性。

**1.2.7 ROS检测** 取出新鲜的视网膜组织,按ROS试剂盒说明书制备单细胞悬液,确保细胞计数总数不少于 $10^6$ 个,将制备好的单细胞悬液与2,7-二氯双氢荧光素(DCFH-DA)探针在黑暗中孵育30 min,随后在荧光酶标仪测定488 nm激发波长和525 nm发射波长的荧光值并记录。

统计学分析:使用SPSS 26.0软件进行统计分析,统计图表使用GraphPad Prism 10.1.2软件绘制。数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,对所有数据进行正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布且方差齐性的数据;两组间数据比较采用独立样本 $t$ 检验;体质量在不同时间点的变化比较采用重复测量方差分析,进一步两两比较采用Bonferroni检验,校正后显著性水平设为 $\alpha=0.01$ ,即 $P<0.01$ 时差异有统计学意义。不符合参数检验条件的数据则采用非参数秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。本研究所有实验均设置独立生物学重复,每组样本量 $n\geq 3$ ,数据来源于3次以上独立重复实验,确保结果的可重复性。

## 2 结果

**2.1 两组大鼠体质量及视网膜结构比较** 实验期间,记录高原组与平原组大鼠体质量变化,同步观察其生理状态。两组大鼠造模前后体质量差异有统计学意义( $F_{\text{组间}}=107.0, P_{\text{组间}}=0.001; F_{\text{时间}}=33.76, P_{\text{时间}}=0.001; F_{\text{交互}}=124.2, P_{\text{交互}}=0.001$ ),进一步两两比较结果见表1,图1A。平原组大鼠在整个实验期间体质量呈现缓慢增长趋势,每日进食量与实验前基本持平,精神状态良好,无明显生理应激反

应。高原组大鼠暴露于高原舱环境后于第1 d立即出现明显体质量下降,进食量减少,情绪焦躁不安等表现。截至观察结束(第7 d)时,高原组大鼠平均体质量为 $255.8\pm 3.373$  g,平原组平均体质量为 $282.2\pm 3.133$  g,两组差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。解剖大鼠视网膜可见高原组大鼠视网膜血管充盈、视盘区散在出血点,平原组大鼠视网膜未见明显异常,见图1B、C。

**2.2 大鼠视网膜结构比较** 使用OCT对两组大鼠视网膜全层进行扫描与分层分析,平原组大鼠视网膜各层结构清晰,反射信号正常,未见明显异常;而高原组大鼠视网膜检测各层分段模糊,形态结构紊乱,神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)及内丛状层(inner plexiform layer, IPL)表现为密集高反射信号(图2),提示视网膜出现损伤和水肿。定量分析结果显示:与平原组相比,高原组大鼠视网膜厚度发生区域性改变,视盘区(内环)厚度显著增加,中环视网膜厚度增加,提示视网膜水肿;外环视网膜厚度降低,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表2。

**2.3 视网膜HE染色比较** 在本研究中,通过HE染色对平原组SD大鼠视网膜进行观察发现,视网膜各层间结构清晰完整、排列整齐,由内向外依次为ILM、神经节细胞层(ganglion cell layer, GCL)、IPL、内核层(inner nuclear layer, INL)、外丛状层(outer plexiform layer, OPL)、外核层(outer nuclear layer, ONL)和色素上皮层。其中,ILM紧贴神经纤维层,RGCs位于视网膜内层,呈单层排列、大小不一,INL、ONL细胞呈多层柱状分布,外界膜光滑平整,RPE层与Bruch's膜紧密排列,未见明显异常。相比之下,高原组大鼠视网膜各层均出现了不同程度的损伤,层间结构排列紊乱,界限模糊,ILM脱离神经纤维层,RGCs排列疏松,极性消失,呈空泡样改变,部分区域出现细胞固缩,血管充血的现象,见图3。

**2.4 视网膜HIF-1 $\alpha$ 蛋白表达量比较** 免疫荧光结果显示,平原组HIF-1 $\alpha$ 相对荧光强度( $1.00\pm 0.05$ )低于高原组( $1.86\pm 0.03$ ),差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。高原组HIF-1 $\alpha$ 蛋白在视网膜内核层呈现明显的核内定位表达,见图4。

表1 两组大鼠造模后不同时间体质量比较

( $\bar{x}\pm s, g$ )

组别	0 d	1 d	3 d	5 d	7 d
平原组	261.8 $\pm$ 2.976	268.2 $\pm$ 3.182 <sup>a</sup>	273.5 $\pm$ 2.358 <sup>a,b</sup>	278.4 $\pm$ 3.246 <sup>a,b,c</sup>	282.2 $\pm$ 3.133 <sup>a,b,c</sup>
高原组	262.6 $\pm$ 2.587	256.8 $\pm$ 2.579 <sup>a</sup>	254.9 $\pm$ 3.539 <sup>a</sup>	254.6 $\pm$ 3.420 <sup>a</sup>	255.8 $\pm$ 3.373 <sup>a</sup>
$t$	0.496	6.798	10.69	12.39	14.04
$P$	1.00	0.001	0.001	0.001	0.001

注:<sup>a</sup> $P<0.01$  vs 0 d; <sup>b</sup> $P<0.01$  vs 1 d; <sup>c</sup> $P<0.01$  vs 3 d; <sup>d</sup> $P<0.01$  vs 5 d; <sup>e</sup> $P<0.01$  vs 7 d。

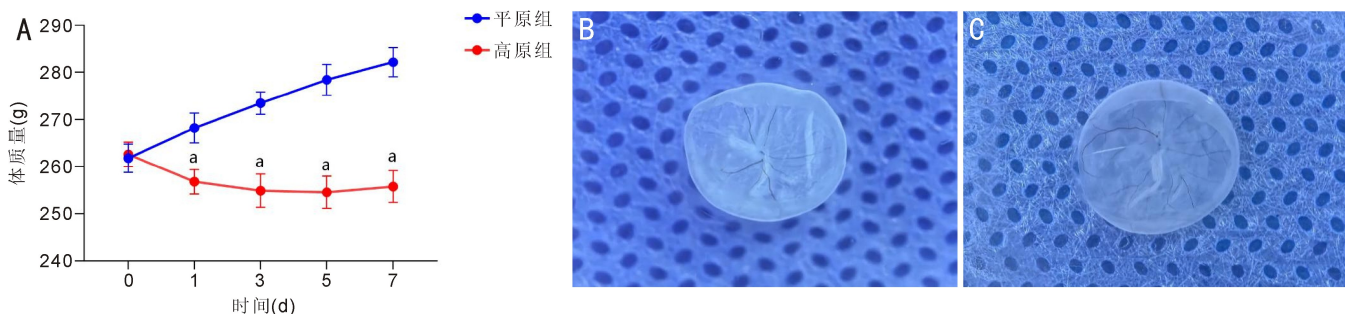


图1 两组大鼠体质量及视网膜结构比较 A:两组大鼠体质量变化;<sup>a</sup> $P<0.01$  vs 平原组;B:平原组大鼠视网膜解剖图;C:高原组大鼠视网膜解剖图。

表 2 两组大鼠视网膜厚度比较

( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

组别	内环厚度	中环厚度	外环厚度
平原组	193.88±16.74	177.88±5.28	177.41±5.97
高原组	276.00±20.87	190.25±8.65	169.66±8.24
<i>t</i>	-8.682	-3.455	2.154
<i>P</i>	0.001	0.004	0.049

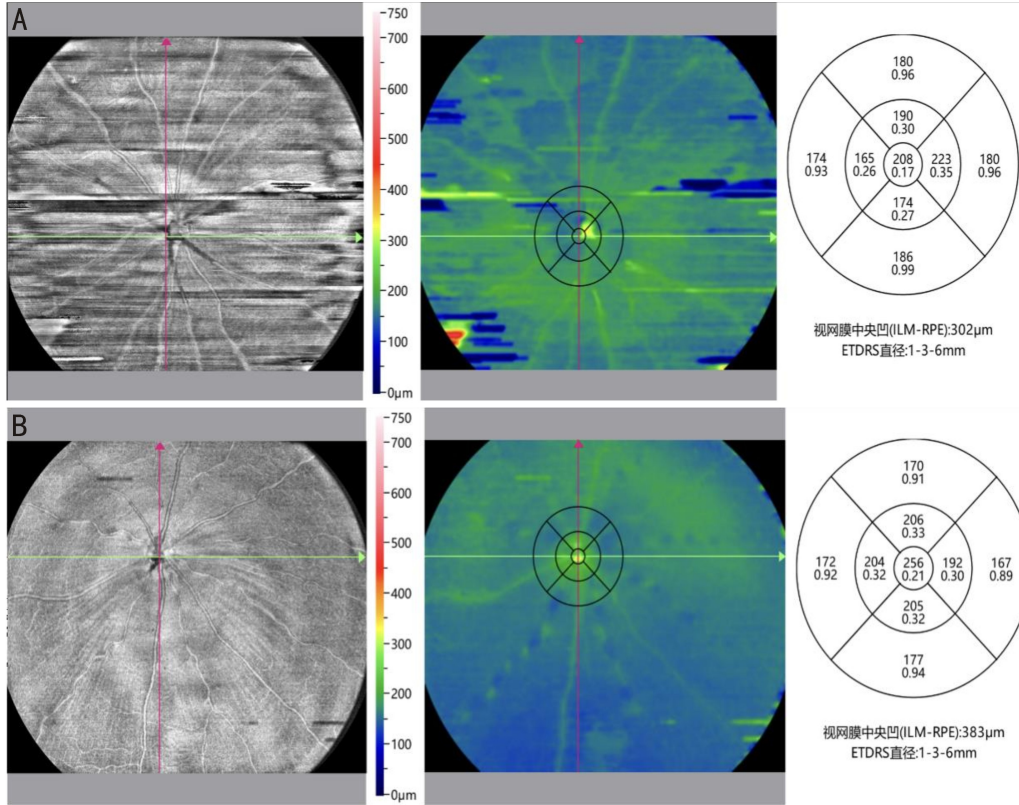


图 2 两组大鼠视网膜厚度示意图 A:平原组;B:高原组。

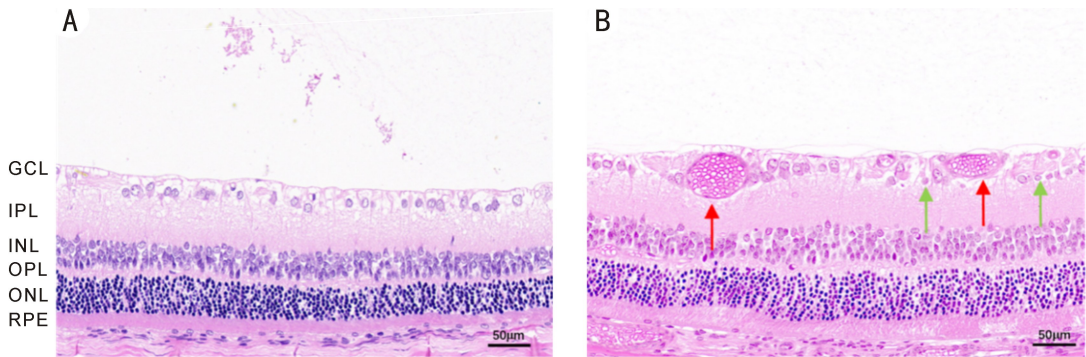


图 3 两组大鼠视网膜病理染色比较 A:平原组;B:高原组;红色箭头代表局部血管充血,绿色箭头代表细胞固缩。

**2.5 视网膜神经节细胞超微结构比较** 利用透射电子显微镜对高原组与平原组 SD 大鼠神经节细胞的超微结构进行了观察,结果发现:平原组 RGCs 核形态规则,胞膜边界清晰,染色质分布均匀,胞质内线粒体结构基本正常,仅有轻微肿胀,考虑样本固定过程所致;相反高原组 RGCs 表现异常的细胞结构,染色质分布不均匀,胞质内线粒体出现肿胀,线粒体膜局部破坏,嵴紊乱,基质电子密度降低,见图 5。

**2.6 氧化应激指标比较** 经过 DCFH-DA 探针孵育,荧光酶标仪显示高原组平均荧光强度较平原组显著升高,活性氧生成增加,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );高原组大鼠

视网膜组织 MDA 水平高于平原组,T-SOD、GSH 水平低于平原组,差异具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 3,图 6。

### 3 讨论

HAR 是进入高海拔的人群视力下降主要原因之一。目前研究认为显著的低压、低氧刺激是促使疾病进展的重要因素。当机体处于高原环境时,血-视网膜屏障完整性破坏、视网膜神经节细胞损伤、炎性介质异常释放、视网膜血管调节功能障碍<sup>[5,9-11]</sup>,以及血流动力学改变等多种机制协同作用引起高海拔视网膜病变。然而,既往研究并不能够系统地阐述 HAR 发病机制,已有研究表明<sup>[12]</sup>,氧化应激是高原疾病发展的重要介质,缺氧通过不同机制增加

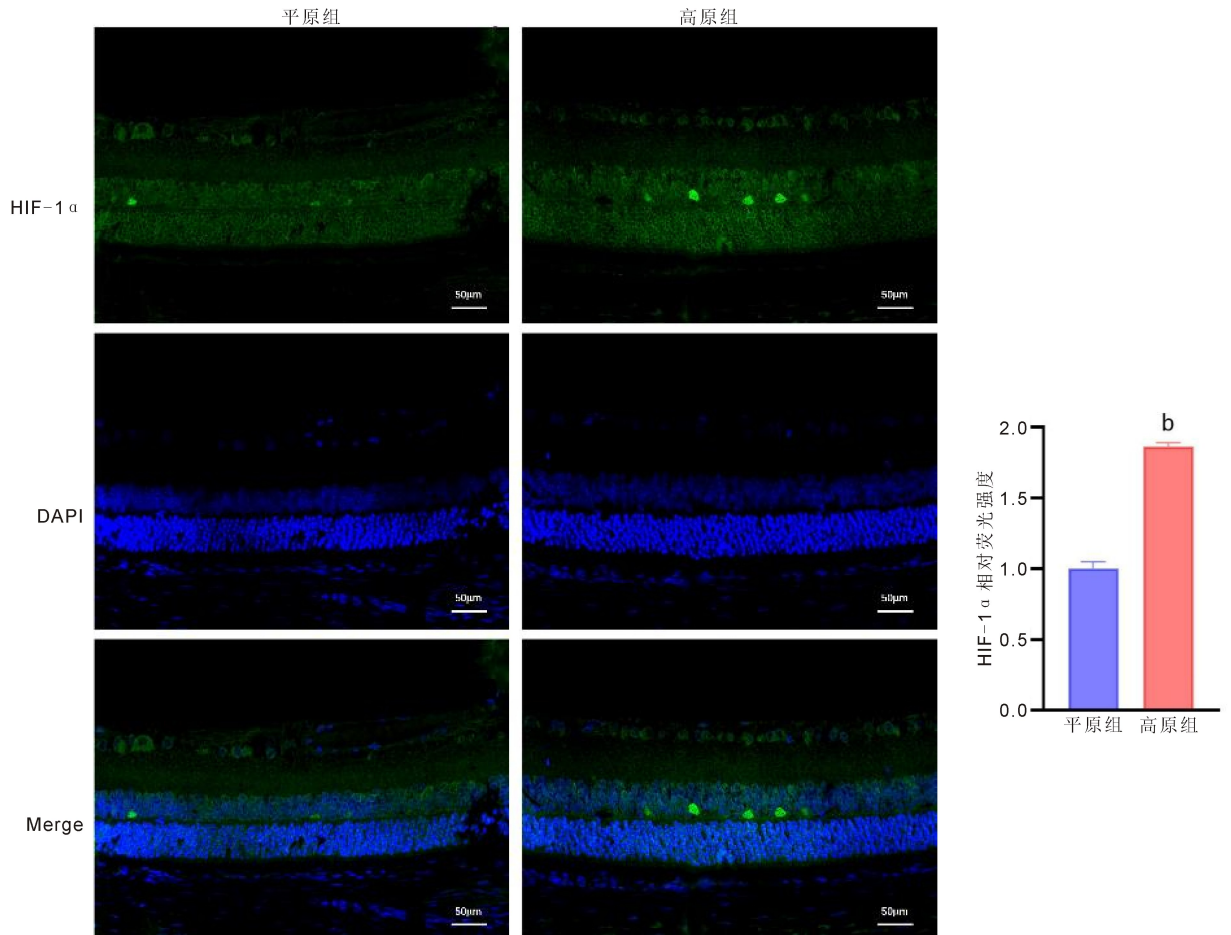


图4 两组大鼠视网膜 HIF-1 $\alpha$  表达比较 <sup>b</sup> $P < 0.01$  vs 平原组。

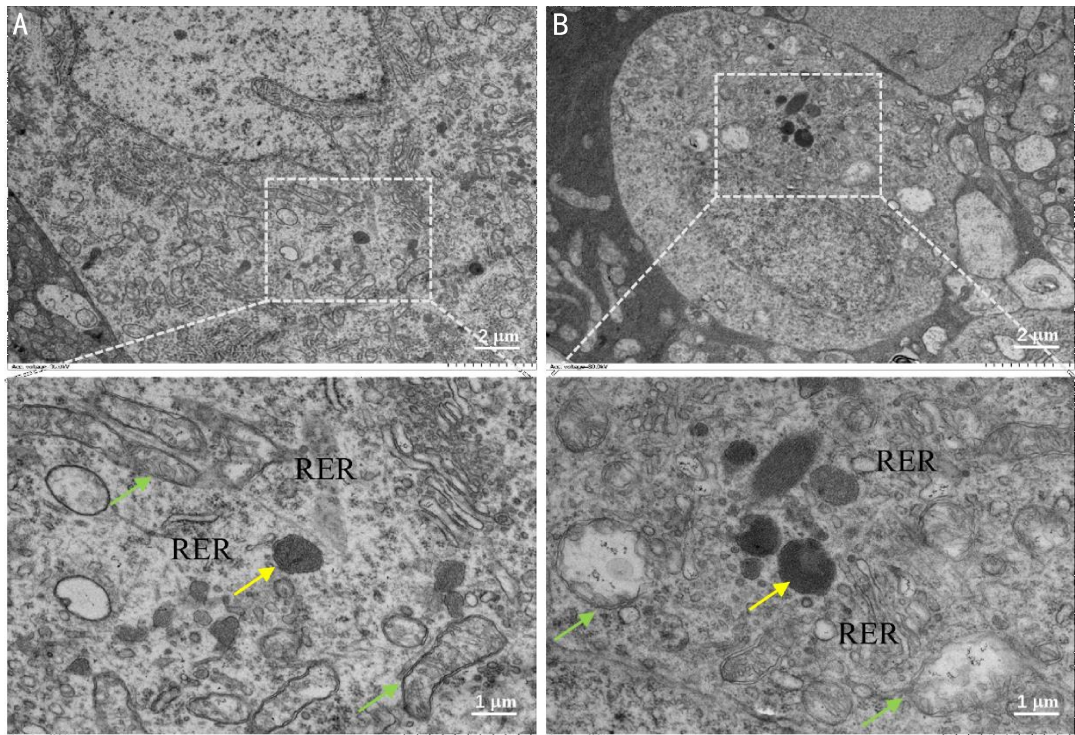


图5 两组大鼠视网膜神经节细胞的超微结构图像 A:平原组;B:高原组;黄色箭头代表溶酶体,绿色箭头代表线粒体,RER代表粗面内质网。

活性氧的产生,进而打破机体氧化-抗氧化平衡。本研究通过模拟建立大鼠高原视网膜损伤模型阐明氧化应激在其中的作用。

Ho 等<sup>[13]</sup>的研究发现,登山者在进入海拔超过4 000 m

地区时 HAR 发生率约为 74%,在 6 000 m 海拔以上地区高达 90%,高原性视网膜病变表现为视网膜静脉血管迂曲扩张、神经纤维层水肿甚至视网膜出血。OCT 作为一种非接触性、无创的活体组织实时成像技术,通过提供高分

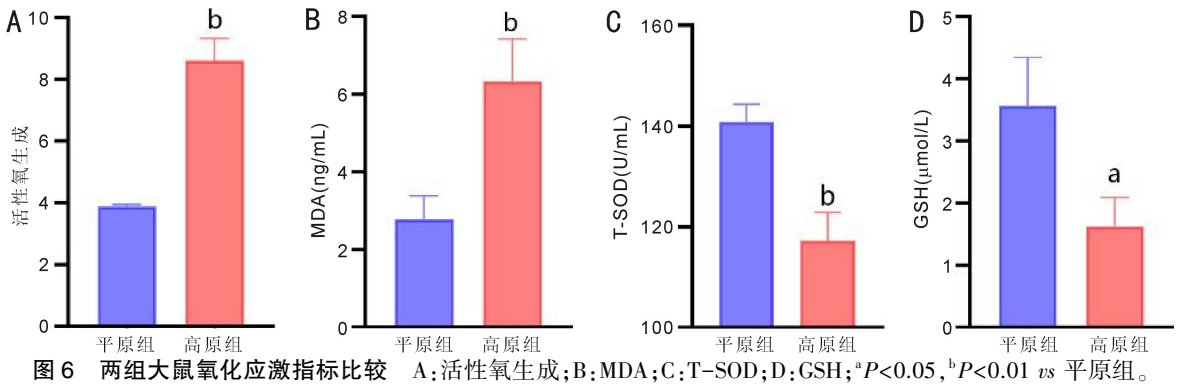


图6 两组大鼠氧化应激指标比较 A:活性氧生成;B:MDA;C:T-SOD;D:GSH;<sup>a</sup>*P*<0.05, <sup>b</sup>*P*<0.01 vs 平原组。

表3 两组大鼠氧化应激指标比较

$\bar{x} \pm s$

组别	活性氧生成	MDA (ng/mL)	T-SOD (U/mL)	GSH (μmol/L)
平原组	4.06±0.25	2.79±0.60	140.84±3.51	3.56±0.78
高原组	8.61±0.72	6.34±1.09	117.26±5.63	1.63±0.49
<i>t</i>	-10.207	-4.955	6.156	3.704
<i>P</i>	0.001	0.008	0.004	0.021

分辨率的视网膜结构图像,为多种眼底疾病提供诊断。本研究通过实时 OCT 扫描观察到模拟 6 000 m 海拔缺氧环境下大鼠视网膜的视乳头及中环区域水肿,外环厚度降低,这种现象与 Tian 等<sup>[14]</sup>对人类 HAR 的特征研究相符合。值得注意的是,这种区域性差异也提示视网膜不同层次对缺氧的敏感性不同:内层视网膜因直接受视网膜中央动脉供血,对缺氧诱导的代偿性血流增加更敏感<sup>[15]</sup>,这一程度解释了该区域早期水肿的原因,本研究通过免疫荧光观察到 HIF-1α 在内核层的表达呈现显著增加趋势,进一步支持了这一观点。相比之下,视网膜外层的血供依赖于脉络膜血管,长期缺氧下导致萎缩或无灌注区域增加,光感受器细胞发生退行性变化。病理染色观察,HE 染色显示高原组视网膜各层水肿,厚度显著增加,这与 OCT 观察到的厚度变化一致,GCL 层血管局限性扩张充血,这表明缺氧使视网膜微循环发生变化、血管通透性增加,直接或间接破坏视网膜层间结构导致功能障碍。血-视网膜外屏障(outer blood-retinal barrier, oBRB)是由视网膜色素上皮细胞间的紧密连接构成,有研究证实<sup>[16-17]</sup>,缺氧环境下产生过量 ROS 将打破内源性抗氧化系统平衡,导致抗氧化酶活性改变,这一过程可能受到 HIF-1α 的调控。HIF-1α 是细胞感知并且适应缺氧环境的关键转录因子,在高原缺氧环境下,蛋白表达显著增加并发生核转位<sup>[18]</sup>,可能构成氧化应激与炎症反应的分子开关,继而激活血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),改变血管通透性,破坏 BRB,同时,低压低氧可加剧视网膜内炎症细胞浸润,促使肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等炎症因子释放,激活小胶质细胞,加速 RGCs 凋亡<sup>[19]</sup>,在剧烈的低氧刺激下,RGCs 形态发生改变,继而细胞坏死,引起不可逆的病理损伤,对视觉功能产生严重影响。另一项研究报道,在进入海拔 4 600 m 地区 1 wk 后,脉络膜的厚度也出现增加<sup>[20]</sup>。

RGCs 是将视觉信号传递至大脑的唯一输出神经元,其胞体和轴突汇聚延长形成视网膜神经纤维层与节细胞层,因此,RGCs 损伤是多种眼底疾病的关键机制<sup>[21]</sup>。本

研究利用透射电子显微镜观察到,高原暴露组 RGCs 线粒体显著肿胀,这一结论与 Du 等<sup>[22]</sup>的描述一致。线粒体作为细胞内关键的能量供应器,通过有氧呼吸向 RGCs 输送能量,维持细胞的正常生命活动。在缺氧条件下,电子链传递功能异常,腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)生成显著减少,引发 RGCs 离子泵失效、钙超载及突触传递异常<sup>[23]</sup>,过量的 ROS 攻击磷脂双分子层,导致线粒体膜脂质过氧化及 DNA 损伤,使线粒体膜结构被破坏<sup>[24]</sup>,进一步加剧能量代谢紊乱,引起细胞损伤及凋亡。这一结果也与病理染色中 GCL 的改变互为印证。

氧化应激是指在各种有害刺激因素作用下氧化-抗氧化系统失衡,导致 ROS 异常蓄积的病理状态。由于眼球特殊的解剖位置和活跃的代谢特性,容易成为氧化损伤的靶器官,为维持氧化还原状态的稳定<sup>[25]</sup>,眼部各结构形成了一套复杂且完备的抗氧化系统。T-SOD 和 GSH 作为抗氧化系统中的关键成分,其活性的水平直接影响氧化应激的进程。本研究结果显示,低压缺氧可显著降低视网膜组织中 T-SOD 活力和 GSH 含量,提示抗氧化防御系统功能受损,这一结果与常熙雯等<sup>[26]</sup>关于高原环境会降低小鼠大脑海马组织的 GSH 含量的研究一致。GSH 作为一种非酶类抗氧化剂,通过巯基(-SH)与超氧阴离子自由基反应,使自由基失去活性;同时在谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的催化下还原过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)和脂质过氧化产物。MDA 作为终产物之一,被认为是评价氧化应激的重要参数。不稳定的自由基攻击细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs),使 PUFAs 的碳链发生断裂,形成链式反应,产生大量脂质过氧化产物。上述结果共同表明,低压缺氧通过减弱 SOD-GSH 抗氧化轴功能,导致视网膜脂质过氧化损伤和细胞死亡。

本研究初步探讨暴露于高原缺氧环境下视网膜氧化应激损伤的机制,建立了可量化的风险评估指标。该成果不仅对保护急进高原人群眼健康具有重要意义,同时为疾病的靶向抗氧化治疗奠定了理论基础。然而本研究也存在一定的局限性:(1)研究为单一时间节点,未

能动态观察高海拔环境对视网膜造成的损伤;(2)OCT及HE提示RGCs的结构性损伤,未进一步采用(brain-specific homeobox/POU domain protein 3A, Brn-3a)特异性标记量化RGCs,无法评估RGCs的损伤比例。后续研究将构建时间梯度模型,深入探讨HIF-1 $\alpha$ 对高原暴露引起的视网膜损伤的调控机制,以全面揭示HAR的病理生理机制。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**赵权论文选题与修改,完成动物实验,初稿撰写;王嵩指导设计实验;尹晨参与动物实验;景梦、马娟文献检索和数据分析;蔡岩选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

[1] Yang Y, Han C, Sun Y, et al. Effects of acute high-altitude exposure on morphology and function of retinal ganglion cell in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(10):19.

[2] Rana V, Pannu AJ, Sadhukhan A, et al. Delayed high-altitude retinal hemorrhages in well-acclimatized lowlanders: a hidden risk unveiled. *Eur J Ophthalmol*, 2025,35(3):1061-1066.

[3] Li JX, Kong YZ, Wang PY, et al. Fundus changes in healthy adults after high altitude exposure. *Photodiagn Photodyn Ther*, 2025,53:104542.

[4] 柏雪焯紫,黄学文,马海林,等.平原低氧模拟环境适应不良对急性高原病发病的预警研究. *四川大学学报(医学版)*, 2024,55(6):1-6.

[5] Han C, Zheng XX, Zhang WF. High altitude retinopathy: an overview and new insights. *Travel Med Infect Dis*, 2024,58:102689.

[6] Lo HY, Chen LL, Su DH, et al. Three-Minute Step Test for Predicting Acute Mountain Sickness: A Post Hoc Analysis of Rhodiola Crenulata Extract for Prevention of Acute Mountain Sickness, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Acute Med*, 2018,8(1):22-29.

[7] Xu Y, Tummala SR, Chen XM, et al. VDAC in retinal health and disease. *Biomolecules*, 2024,14(6):654.

[8] Böhm EW, Buonfiglio F, Voigt AM, et al. Oxidative stress in the eye and its role in the pathophysiology of ocular diseases. *Redox Biol*, 2023,68:102967.

[9] Xin XR, Yang K, Liu HP, et al. Hypobaric hypoxia triggers pyroptosis in the retina via NLRP3 inflammasome activation. *Apoptosis*, 2022,27(3):222-232.

[10] Mesentier-Louro LA, Rangel B, Stell L, et al. Hypoxia-induced inflammation: Profiling the first 24-hour posthypoxic plasma and central nervous system changes. *PLoS One*, 2021,16(3):e0246681.

[11] Shi XL, Li ML, Zhang XJ, et al. Longitudinal assessment of retinal and visual pathway electrophysiology and structure after high altitude exposure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025,263(6):1573-1583.

[12] Ibrahim E, Sohail SK, Ihunwo A, et al. Effect of high-altitude hypoxia on function and cytoarchitecture of rats' liver. *Sci Rep*, 2025,15(1):12771.

[13] Ho TY, Kao WF, Lee SM, et al. High-altitude retinopathy after climbing mount Aconcagua in a group of experienced climbers. *Retina*, 2011,31(8):1650-1655.

[14] Tian X, Zhang B, Jia Y, et al. Retinal changes following rapid ascent to a high-altitude environment. *Eye (Lond)*, 2018,32(2):370-374.

[15] Bosnyak I, Farkas N, Molitor D, et al. Optimization of an ischemic retinopathy mouse model and the consequences of hypoxia in a time-dependent manner. *Int J Mol Sci*, 2024,25(15):8008.

[16] Drakontaeidi A, Papanotas I, Pontiki E. Multitarget pharmacology of sulfur-nitrogen heterocycles: anticancer and antioxidant perspectives. *Antioxidants (Basel)*, 2024,13(8):898.

[17] Wang Y, Liu X, Huang W, et al. The intricate interplay between HIFs, ROS, and the ubiquitin system in the tumor hypoxic microenvironment. *Pharmacology & Therapeutics*, 2022,240:108303.

[18] Priya Dharshini LC, Vishnupriya S, Sakthivel KM, et al. Oxidative stress responsive transcription factors in cellular signalling transduction mechanisms. *Cell Signal*, 2020,72:109670.

[19] Kurihara T, Lee D, Kunimi H, et al. Degeneration of retinal ganglion cells in hypoxic responses: hypoxia-inducible factor inhibition, a new therapeutic insight. *Neural Regen Res*, 2022,17(10):2230.

[20] Hirukawa-Nakayama K, Hirakata A, Tomita K, et al. Increased choroidal thickness in patient with high-altitude retinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 2014,62(4):506-507.

[21] Chen WL, Lao W, Chen YX, et al. Mechanisms of erythropoietin-mediated protection against retinal ganglion cell apoptosis. *Med Sci Monit*, 2025,31:e946148.

[22] Du JL, Gao LX, Wang T, et al. Influence of hypoxia on retinal progenitor and ganglion cells in human induced pluripotent stem cell-derived retinal organoids. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(10):1574-1581.

[23] Whitehead M, Harvey JP, Sladen PE, et al. Disruption of mitochondrial homeostasis and permeability transition pore opening in OPA1 iPSC-derived retinal ganglion cells. *Acta Neuropathol Commun*, 2025,13(1):28.

[24] Babizhayev MA, Yegorov YE. Reactive oxygen species and the aging eye: specific role of metabolically active mitochondria in maintaining lens function and in the initiation of the oxidation-induced maturity onset cataract—a novel platform of mitochondria-targeted antioxidants with broad therapeutic potential for redox regulation and detoxification of oxidants in eye diseases. *Am J Ther*, 2016,23(1):e98-e117.

[25] Álvarez-Barrios A, Álvarez L, García M, et al. Antioxidant defenses in the human eye: a focus on metallothioneins. *Antioxidants (Basel)*, 2021,10(1):89.

[26] 常熙雯,赵安鹏,钟艳,等.高原低氧暴露后小鼠海马铁死亡相关通路的变化. *生理学报*, 2024,76(4):507-516.