

高海拔视网膜病变研究进展

罗子洋^{1,2}, 张昊瑞¹, 窦国睿¹, 王亮^{1,3}

引用: 罗子洋, 张昊瑞, 窦国睿, 等. 高海拔视网膜病变研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(8): 1376-1381.

基金项目: 陕西省卫生健康适宜技术推广项目 (No. 2025-45); 军队高层次科技创新人才工程自主研究项目 (No. 2023RCZZ009); 国防生物科技优秀青年人才基金 (No. 02-SWKJYCJJ12)
作者单位: ¹(710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所; (710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学²基础医学院; ³军事预防医学系 教育部特殊作业环境危害评价与控制重点实验室
作者简介: 罗子洋, 男, 在读博士研究生, 研究方向: 眼底病。
通讯作者: 王亮, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 眼底病. 1297170870@qq.com; 窦国睿, 女, 博士, 副主任医师, 教授, 眼科主任, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. fierywang@126.com
收稿日期: 2025-11-18 修回日期: 2026-06-25

摘要

高海拔视网膜病变(HAR)是暴露于高海拔环境后发生的一种视网膜血管性疾病。近年来,随着高原旅游、登山及特殊职业活动的增加,HAR的发病率呈上升趋势,尤其在快速进入高海拔或短期暴露人群中更为常见。多数HAR为自限性改变,随着海拔下降可逐渐恢复,但若未能及时识别和干预,严重病例仍可能遗留永久性视功能损害。文章围绕HAR流行病学特征、诊断技术进展、发病机制及防治策略进行系统综述,重点阐述低氧相关分子通路在视网膜损伤中的作用,并分析当前临床干预措施的证据基础。通过加深对其病理机制和临床管理策略的认识,有助于实现高海拔暴露人群的早期识别、精准干预与眼健康保障。
关键词: 高海拔视网膜病变; 发病机制; 抗血管内皮生长因子; 氧化应激; 干预策略
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.8.12

Research progress of high - altitude retinopathy

Luo Ziyang^{1,2}, Zhang Haorui¹, Dou Guorui¹, Wang Liang^{1,3}

Foundation items: Health and Wellness Appropriate Technology Promotion Project of Shaanxi Province (No. 2025-45); Independent Research Projects for High - level Scientific and Technological Innovation Talents of the Military (No. 2023RCZZ009); Outstanding Young Talent Fund for Defense Biotechnology (No. 02 - SWKJYCJJ12)

¹Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University; Eye Institute of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China; ²School of Basic Medicine; ³Department of Military Preventive Medicine, Air Force Military Medical University; The Ministry of Education Key Lab of Hazard

Assessment and Control in Special Operational Environment, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Wang Liang. Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University; Eye Institute of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China; Department of Military Preventive Medicine, Air Force Military Medical University; The Ministry of Education Key Lab of Hazard Assessment and Control in Special Operational Environment, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. 1297170870@qq.com; Dou Guorui. Department of Ophthalmology, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University; Eye Institute of Chinese PLA, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. fierywang@126.com
Received: 2025-11-18 Accepted: 2026-06-25

Abstract

• High - altitude retinopathy (HAR) is a retinal vascular disorder induced by exposure to high - altitude environments. With the increasing popularity of high - altitude travel, mountaineering, and special occupational activities, worldwide, the incidence of HAR has risen, particularly among individuals with rapid or short - term exposure to elevated altitudes. Most cases of HAR are self - limiting and gradually resolve with descent to lower altitudes. However, severe cases may result in permanent visual function impairment if not recognized and managed promptly. This review systematically summarizes the epidemiology, diagnostic progress, pathogenesis, and prevention and treatment strategies of HAR, with particular emphasis on hypoxia - associated molecular pathways involved in retinal damage, and evaluates current evidence for clinical interventions. Deepened understanding of its pathological mechanisms and clinical management strategies facilitates early identification, targeted intervention, and ocular health protection for populations exposed to high altitudes.
• KEYWORDS: high - altitude retinopathy; pathogenesis; anti - vascular endothelial growth factor; oxidative stress; intervention strategies

Citation: Luo ZY, Zhang HR, Dou GR, et al. Research progress of high - altitude retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(8): 1376-1381.

0 引言

高原是指海拔 2 500 m 以上的区域,这些地区以低氧、低气压、强紫外线辐射、高寒和干燥等极端环境为特征^[1]。此条件下人体面临严峻生理挑战,尤其是低氧对多个器官系统影响显著。缺氧不仅干扰视网膜的血液供应,还可诱发视网膜血管扩张、出血和水肿等病理变化,最终导致高海拔视网膜病变(high altitude retinopathy, HAR)。

HAR 最早由 Singh 等^[2]在 1969 年首次提出,指机体暴露高原地区不能适应其低压低氧环境导致的视网膜病变,常表现为视网膜血管扩张、水肿及出血等症状^[3-4]。近年来,HAR 已证实不仅限于高原长期居民,短期暴露的高海拔登山者和游客同样面临风险,尤其在快速上升海拔时发生率显著升高^[3, 5]。本文系统综述近年 HAR 相关文献,涵盖流行病学、发病机制、诊断技术及干预策略等方面。旨在识别 HAR 机制中的核心靶点,评估干预措施的有效性证据水平,为未来临床研究提供理论基础,并为高原地区眼部疾病健康管理和预防策略奠定科学依据。

1 流行病学与危险因素

HAR 的流行病学特征受海拔、暴露时间和个体因素影响,系统分析其发病率、人群差异、海拔相关性及危险因素为临床预防提供依据。

1.1 流行病学特征 HAR 最早由 Singh 等^[2]于 1969 年报道,在高海拔环境下暴露于低氧条件时,视网膜出现出血和视盘水肿等变化。随着高原旅游和登山活动的兴起,HAR 的发病率在全球范围内呈逐年上升趋势^[6]。Thapa 等^[7]对尼泊尔高海拔地区 81 例 40 岁及以上患者研究发现,出现视网膜血管迂曲扩张者占 25.9%,黄斑变性占 19.6%。一项针对 2 350 例高原移居者的流行病学调查显示眼科疾病患病率为 21.9%,其中可能为 HAR 相关眼底异常占 12.4%^[8]。相关研究显示 HAR 已成为高原暴露人群的常见眼部疾患。

1.2 短期暴露人群与长期居住人群的发病率差异 短期暴露人群 HAR 的表现通常较轻微且短暂,而长期居住于高海拔地区的居民因慢性低氧易发展为进展性病变。一项针对青海省 40 岁以上世居蒙古族人群的调查显示,18.04%存在眼底异常^[9]。长期暴露可诱发视网膜血管的适应性变化,导致血管壁损伤和微循环障碍^[10]。然而短期暴露人群症状较轻,通常可在 12 wk 内自行恢复^[11]。

1.3 不同海拔及地区差异的发病率变化 海拔高度是 HAR 发病关键决定因素,研究一致显示 HAR 发生率随海拔升高而显著增加。在 5 334 m 海拔时 HAR 发生率为 36%,而在 6 265 m 时升至 79%^[3]。另一项大型调查进一步证实,当海拔达到 5 000 m 时,HAR 相关眼底改变发生率可升至 46.8%^[8]。近期研究指出,HAR 通常发生在海拔超过 2 500 m 时,但在 2 000 m 以上的区域也可能出现,尤其伴随风险因素的情况下^[3]。从地域分布角度来看,现有流行病学资料主要来源于喜马拉雅及青藏高原地区^[7-9]。在极端高海拔环境中,HAR 发生率更为显著^[12-13]。总体而言,目前系统性流行病学数据仍较为有限,尚缺乏跨区域、多中心大样本比较研究。

1.4 危险因素 HAR 的发生受多种因素影响,其中海拔高度、上升速度和个体易感性是最重要的危险因素^[14-15]。随着海拔高度的增加,空气中氧分压下降,加剧低氧应激,

导致视网膜急性反应。短期进入高海拔地区者易因急性低氧引发视网膜急性反应性病变,而长期居住者更易发展为慢性 HAR。个体的遗传易感性、血氧调节机制、视网膜细胞的代谢能力等因素均可能影响其对低氧环境的适应性。此外,年龄、血压和血糖等基础疾病也是 HAR 的危险因素^[16]。

2 临床表现与诊断技术革新

2.1 临床分型 根据暴露时间及病程进展,HAR 可大致分为急性型与慢性型。急性 HAR 多见于快速登高或短期进入高海拔地区的低地居民,通常在暴露后数小时至数日内出现,主要表现为视网膜静脉扩张、火焰状或点状出血、视盘水肿等,部分可伴视野缺损或视力下降^[17]。多数病例在下降海拔及氧疗后可逐渐恢复,具有一定自限性^[11]。相比之下,长期居住高海拔地区的人群可能出现视网膜血管持续性扩张、迂曲增加及微循环结构改变等慢性变化^[18]。区分急性与慢性表现有助于更准确理解其病理基础与干预策略。

2.2 HAR 的分级标准 为规范对 HAR 的观察,Wiedman 等^[12]提出了一个基于眼底表现的分级系统,分为四个级别,每个级别的诊断标准包括视网膜血管扩张、出血范围、视网膜神经纤维层变化等多种病理特征,见表 1。

2.3 常见临床表现 HAR 临床表现多样,主要涉及视网膜血管和组织的低氧反应,通常在海拔>2 500 m 暴露后 8-24 h 延迟出现^[19]。多数患者无症状或仅轻微视觉干扰,但严重病例可致视野缺损。且 HAR 常与其他高原病如脑水肿共存,需多学科评估^[3, 20]。

2.3.1 高原视网膜出血 高原视网膜出血是 HAR 的核心表现,其分为几种类型^[17]:(1)视网膜内出血;(2)视网膜表面出血;(3)玻璃体积血;(4)Roth 斑^[17, 19]。高原视网膜出血发病率和发病时间受海拔上升速度、海拔高度和停留时间影响^[21],且通常延迟发生,不能作为即时预测指标^[19]。

2.3.2 视盘水肿 通常表现为双侧视盘肿胀,可与视网膜血管扩张和视网膜出血同时出现^[22]。视盘水肿通常反映颅内压增高,与高海拔脑水肿 (high altitude cerebral edema, HACE) 密切相关^[23]。研究发现,视盘水肿与暴露于高海拔环境后因缺氧引起的外周血氧饱和度降低、脑水肿、颅内压升高、血管通透性增加及细胞毒性升高有关^[23-24]。临床上,视盘水肿是需要紧急处理的重要指征^[3]。

2.4 诊断技术 目前尚无针对 HAR 的特异性检查手段,临床更多依赖多种结构和功能成像技术的综合应用,以协助评估高海拔暴露下视网膜血管和神经组织的受累情况。

2.4.1 传统诊断技术 (1) 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT):可量化视网膜的厚度,显示包括视网膜神经纤维层在内的视网膜各层的结构,并可评估

表 1 HAR 的分级

分级	血管扩张程度	出血范围	其他特征	临床意义
I 级(轻度)	轻度(静脉:动脉比 3:2)	≤1 视盘区	无明显视盘水肿	通常无症状,自限性
II 级(中度)	中度(3.5:2)	≤2 视盘区	可能有轻微血管迂曲	轻微视力影响,监测为主
III 级(严重)	显著(4:2)	≤3 视盘区	斑旁出血或轻微玻璃体出血	可能出现视野缺损,需干预
IV 级(最严重)	充血(4.5:2)	>3 视盘区	黄斑出血、玻璃体出血、视盘水肿	中心视力高风险永久损害,紧急下降

视网膜出血、黄斑区水肿等^[25-27]; (2) 视网膜电图 (electroretinography, ERG): 是评估视网膜电生理的重要手段, 可评估缺氧对视网膜不同细胞群的损伤差异^[28]。ERG 的多个关键波形振幅会出现显著下降, 且具有时间依赖性的变化^[29], 为早期诊断提供线索^[30]; (3) 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography, FFA): 常表现为视盘晚期荧光渗漏、出血导致的荧光遮蔽, 以及外围血管渗漏^[31]。然而, FFA 需评估荧光素过敏或肾功能损伤风险^[3]; (4) 广角眼底照相: 常显示中外围的点状或火焰状出血、血管直径增加和迂曲, 检出率高于标准眼底摄影。

2.4.2 新技术革新 新兴技术强调无创、量化与智能化, 旨在显著提升 HAR 的早期检测效率和准确率。 (1) 光学相干断层扫描血管成像 (optical coherence tomography angiography, OCTA): 可无创、定量分析视网膜浅层及深层毛细血管丛的血流密度、血管骨架密度及分形维数等参数, 反映微循环灌注状态的改变, 为 HAR 早期血流动力学异常的评估提供客观依据^[32-33]; (2) 多焦视网膜电图: 能够同时记录视网膜多个区域的电生理反应, 从而提供更全面的视网膜功能评估, 且多焦视网膜电图是评估黄斑功能极其敏感的工具^[34-35]。研究表明, 多焦视网膜电图比 OCTA 更早、更直接地反映神经细胞功能极限, 可对 HAR 患者进行早期检测识别, 也可精准追踪深层微循环的功能价值^[3]; (3) 人工智能 (artificial intelligence, AI) 模型: 通过深度学习算法能够在数秒内自动分析眼底照片, 提取细微的血管变化和视网膜病变特征^[12], 快速识别 HAR 的早期迹象。AI 还能对病变进行严重程度分级^[12], 提示急需干预的高危患者。

2.5 HAR 的诊断依据与鉴别诊断 目前尚无国际统一的 HAR 诊断标准, HAR 的临床诊断主要基于以下三方面综合判断^[3, 36]: (1) 明确的高海拔暴露史, 尤其为快速登高或短期进入海拔 2 500 m 以上地区; (2) 典型眼底表现; (3) 排除其他常见视网膜血管性疾病及系统性疾病所致的类似改变。HAR 需与视网膜静脉阻塞、高血压视网膜病变和糖尿病视网膜病变等眼科疾病进行鉴别诊断。

3 发病机制

HAR 发病机制复杂, 主要源于高海拔低压低氧环境诱发分子、细胞及生理层面的变化。在高海拔环境下, 缺氧导致的血管自动调节功能失调是 HAR 和 HACE 的共同特征。研究发现, HAR 患者常表现为视网膜出血、视盘水肿和视网膜静脉阻塞, 而这些改变也可能反映了脑组织类似病理过程, 其严重程度与 HACE 的发生率呈正相关^[12]。

3.1 低氧相关分子机制 低氧是 HAR 的核心诱因, 气压降低导致氧分压下降, 血氧饱和度减少, 引发视网膜生理病理变化。在缺氧条件下, 细胞内氧感知系统被激活, 诱导缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factors, HIFs) 的表达。HIFs 是低氧应答的核心调控分子, 包括 HIF-1、HIF-2 及 HIF-3 亚型。既往研究在大鼠 PC12 细胞缺氧模型中发现, 间歇或持续低氧暴露可显著上调 HIF-1 α 表达, 并通过激活 NADPH 氧化酶促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 从而形成 HIF-1 α 与 ROS 之间的正反馈调控机制^[37]。在视网膜组织中, ROS 通过调控血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等血管生成相关基因表达, 促进视网膜微血管重构^[38]。

缺氧诱导的 HIF-1 α 上调是增强 VEGF 表达的关键调控机制。VEGF 充当 HIF-1 的下游效应分子, 进一步促进了新生血管的形成^[39], 同时增加了血管通透性, 引发视网膜水肿和出血等病变^[40-41]。此外, 微环境中的炎症因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 也能通过促进 Müller 细胞产生更多的 VEGF, 进一步破坏视网膜血管屏障功能^[42]。

低氧还会直接影响视网膜细胞的能量代谢, 进一步加剧视网膜损伤^[43]。值得注意的是, 低氧诱导的 HIF 相关通路的激活及细胞能量代谢紊乱往往伴随活性氧生成增加及抗氧化能力下降。

3.2 氧化应激与炎症反应 氧化应激和炎症是 HAR 机制的放大环节, 低氧环境下, 视网膜的 ROS 生成显著增加且抗氧化系统失衡。过量的 ROS 主要来源于三方面: (1) 视网膜细胞线粒体电子传递链在低氧状态下紊乱引发剧烈的自由基风暴^[44-45]; (2) 视网膜血管内皮细胞、小胶质细胞 NOX2/NOX4 激活; (3) 低氧致视网膜细胞 ATP 耗竭^[46]。同时抗氧化系统失衡, 高原疾病中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性下降, 谷胱甘肽不足, 导致 ROS 蓄积^[45]。

ROS 积累导致细胞损伤并激活炎症通路, 同时通过氧化生物大分子进一步加剧细胞损伤^[47-48]。ROS 的长期积累还通过 H₂O₂ 促进血管平滑肌细胞增殖启动血管重构^[45-46]; 同时也能作为信号分子激活细胞内与炎症反应相关信号通路, 相互促进共同引起视网膜血管内皮细胞损伤, 导致微血管功能障碍^[49]。ROS 也会激活 NF- κ B 炎症通路, 形成炎症-血管新生的恶性循环, 加剧视网膜细胞的损伤^[50]。

上述氧化损伤及炎症反应不仅加重细胞结构破坏, 也干扰血管内皮功能与微循环稳态, 使视网膜局部血流调节机制逐步失衡。这种由分子与细胞层面异常向微循环功能紊乱的转变, 是 HAR 血流动力学改变的重要前提。

3.3 血流动力学改变 视网膜血流动力学改变是高原低氧环境引起分子和细胞层面变化的最终体现, 也是 HAR 临床表现的直接原因。OCTA 显示长期超高海拔环境暴露会导致视网膜血流密度等参数发生显著改变^[51], 反映高原低氧引起视网膜血管分支复杂度降低, 血流灌注减少。

血-视网膜屏障 (blood retinal barrier, BRB) 功能障碍是 HAR 血流动力学改变的核心环节。低氧诱导的 VEGF 表达增加可促进血管通透性^[52], 同时还能通过影响紧密连接蛋白的表达和分布, 破坏 BRB 的完整性^[53]。透射电镜观察证实, 低压低氧组大鼠视网膜内屏障 (inner blood retinal barrier, iBRB) 超微结构发生改变, 包括紧密连接长度减少和血管内皮细胞线粒体肿胀^[54]。

低氧条件下视网膜细胞敏感性差异进一步放大损伤。光感受器细胞对低氧特别易感, 导致内质网应激、线粒体功能障碍和细胞凋亡^[55]。Müller 细胞作为主要胶质细胞, 维持内环境稳定, 但在缺氧时功能下降, 影响神经元功能^[43]。此外, 高原低氧使视网膜中央动脉血流动力学异常。需要指出的是, 高海拔环境的病理应激并非单一低氧作用, 而是低气压、低氧及低温等多种因素共同作用的结果。目前有关证据多来自常压低氧细胞模型、低氧暴露动

物实验或部分低压低氧模拟舱研究,在揭示缺氧相关信号通路、氧化应激及血流动力学改变方面具有重要价值,但仍难以完全再现真实高原环境下低气压对血管壁应力、血液流变学及灌注压的综合作用。

4 干预策略

HAR 防治以预防为主,缓解低氧级联损伤。既往报道大多数 HAR 病例在及时下降海拔并给予氧疗后可逐渐恢复,但严重者仍需药物辅助治疗^[11, 56]。下面从预防策略、治疗干预到新兴方法逐层剖析,为高原医疗实践提供指导。

4.1 预防策略 预防是 HAR 管理的首要环节,尤其针对短期暴露人群。核心原则包括渐进海拔上升、预适应训练和药物预防,这些措施可增强机体对低氧的耐受性,降低发病率。渐进上升是基础策略^[57],推荐每 1 000 m 上升后休息 1-2 d,以促进血氧饱和度和血管适应^[58]。研究显示预适应训练可上调 HIF-1 α 表达,增强抗氧化能力^[37, 59]。有研究证实,预适应可降低急性高山病 (acute mountain sickness, AMS) 风险 75%,同时显著降低高原肺水肿和高原脑水肿发生风险,间接减少 HAR^[60]。间歇性低氧适应具备修复脑组织神经和血管的双重作用,肢体远端缺血适应通过远端肢体短暂的血流阻断诱导机体内源性保护作用,有望成为新的防治缺血缺氧损伤的保护方法^[61-62]。

药物预防以乙酰唑胺为主,乙酰唑胺是临床预防 AMS 的常用药物,能显著提高高原环境夜间血氧饱和度,对预防 AMS 至关重要^[63]。虽尚未有充分临床研究证明乙酰唑胺能够预防 HAR,但结合 HAR 发病机制可推测,在高原缺氧环境下,乙酰唑胺在预防 AMS 同时间接改善眼部血液循环和氧气供应,可降低 HAR 的风险^[12]。

中医药在防治高原病方面已有悠久历史,在模拟 5 000 m 海拔的急性低压低氧视网膜损伤大鼠模型中,红景天干预组表现出视网膜组织病理改变减轻、血管渗漏减少和内皮细胞线粒体肿胀比例降低^[54],改善了视网膜渗漏和内皮细胞超微结构损伤。

4.2 急性期治疗 HAR 一旦发生,治疗重点为快速缓解低氧并支持恢复。下降海拔是首选干预措施,通常在 24-48 h 内可逆转视网膜病变。同时,氧疗是防治 HAR 的基础性和关键性措施^[64-66],可缓解缺氧症状,减少视网膜水肿、出血及进一步恶化,显著降低 HAR 的发生率和严重程度。此外,高压氧预处理作为一种新兴治疗方法,通过减少氧化应激与炎症^[67-69],可预防和治疗 HAR。

药物治疗主要针对致病机制,在模拟海拔 5 000 m 环境下,黄芪注射液干预组大鼠视网膜组织中 HIF-1 α 和 p53 的表达显著低于对照组,视网膜神经节细胞肿胀变性和排列紊乱程度明显减轻^[70]。随着高海拔缺氧时间的延长,可减轻视网膜各层水肿程度,保护结构完整性^[71]。

4.3 康复期管理与随访 多数 HAR 病例在下降海拔及氧疗后可逐渐恢复,但视网膜出血吸收及微循环功能恢复仍需一定时间。对于轻中度 HAR 患者,建议在返回低海拔后 2-4 wk 内进行一次眼底复查。对于重度 HAR 或伴有视功能下降者,应加强随访频率,并评估是否存在继发性视网膜静脉阻塞或持续性黄斑水肿等并发症^[20]。

5 小结与展望

随着高原旅游与职业暴露人群的增加,HAR 的早期

识别与干预愈发重要。既往研究显示长期低压低氧可能对眼组织产生代偿或结构性改变^[72],本文系统梳理了 HAR 的流行病学特征、发病机制、临床表现及诊断与干预进展。通过对不同海拔梯度与地域分布差异的分析,进一步明确了 HAR 的环境依赖性特征及其潜在个体易感因素,为后续机制研究与精准干预策略提供了系统性理论基础。

然而,当前研究仍存在诸多挑战:不同环境 HAR 表现差异显著,个体易感性的分子基础尚不明确;多数干预措施缺乏大规模临床试验支持;长期低氧暴露对视网膜功能的累积影响亦未完全阐明。未来亟需多地区、多民族人群中开展大样本前瞻性研究,建立更加明确的分型标准与评价体系,以推动 HAR 研究从现象描述向机制分层和精准干预转变。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。
作者贡献声明: 郑子洋论文选题与修改,初稿撰写;张昊瑞文献检索,修改写作;窦国睿选题指导,论文修改及审阅;王亮论文修改指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 郑桂萍, 年蔚, 石雪峰, 等. 高原红细胞增多症多组学研究进展. 中华血液学杂志, 2024,45(8):795-800.
[2] Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, et al. Acute mountain sickness. N Engl J Med, 1969,280(4):175-184.
[3] Han C, Zheng XX, Zhang WF. High altitude retinopathy: an overview and new insights. Travel Med Infect Dis, 2024,58:102689.
[4] Xie Y, Yang DY, Huang AS, et al. Retinal microvasculature is a potential biomarker for acute mountain sickness. Sci China Life Sci, 2023,66(6):1290-1302.
[5] Jha KN. High altitude and the eye. Asia Pac J Ophthalmol, 2012, 1(3):166-169.
[6] Grannemann JJ, Röper A. Travelling to high altitude destinations after recovery from COVID-19-infection: new aspects of medical advice in altitude medicine. Pneumologie, 2021,75(3):214-220.
[7] Thapa R, Poudyal G, Crandall AS, et al. Vitreo-retinal disorders at high altitude in Nepal. Nepal J Ophthalmol, 2013,5(1):57-62.
[8] 李永杰, 潘莉. 高原移居人群眼科疾病 515 例分析. 中国实用医药, 2020,15(29):54-56.
[9] 史凯, 张文芳, 周晓燕, 等. 青海省河南县 40 岁以上世居蒙古族人群眼底病的流行病学调查. 眼科研究, 2009,27(3):239-242.
[10] Wang Y, Yu X, Liu Z, et al. Influence of hypobaric hypoxic conditions on ocular structure and biological function at high altitudes; a narrative review. Front Neurosci, 2023,17:1149664.
[11] Smith B, Wetherill N, Morris DS. High-altitude retinopathy presenting as blue spots with prolonged recovery: a case report. High Alt Med Biol, 2025,26(1):99-101.
[12] Wiedman M, Tabin GC. High-altitude retinopathy and altitude illness. Ophthalmology, 1999,106(10):1924-1926.
[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] Braun U, Braun M, Jonas JB. High altitude retinopathy after Himalayan ascent. Klin Monbl Augenheilkd, 1997,211(3):213-214.
[15] Russo A, Agard E, Blein JP, et al. High altitude retinopathy: report of 3 cases. J Fr Ophtalmol, 2014,37(8):629-634.
[16] Thapa R, Ruit S, Poudel MP, et al. Population prevalence, pattern and associated factors for retinal diseases at high altitude in Nepal. Clin Ophthalmol, 2024,18:2555-2565.

[17] Bosch MM, Barthelmes D, Landau K. High altitude retinal hemorrhages—an update. *High Alt Med Biol*, 2012,13(4):240–244.

[18] 吴鹏程, 张文芳, 律鹏, 等. 青海省玛沁县40岁以上世居藏族人群视网膜血管性疾病相关因素的流行病学调查. *国际眼科杂志*, 2014,14(7):1288–1291.

[19] Barthelmes D, Bosch MM, Merz TM, et al. Delayed appearance of high altitude retinal hemorrhages. *PLoS One*, 2011,6(2):e11532.

[20] Arora R, Jha KN, Sathian B. Retinal changes in various altitude illnesses. *Singapore Med J*, 2011,52(9):685–688.

[21] Willmann G, Schatz A, Gekeler F, et al. Estimated incidence of high altitude retinal hemorrhages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018,256(1):231–232.

[22] Fu R, Liu DC, Wang YN. High-altitude retinopathy and retinal hemorrhage: a case report. *Medicine*, 2024,103(48):e40780.

[23] Bosch MM, Barthelmes D, Merz TM, et al. High incidence of optic disc swelling at very high altitudes. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(5):644–650.

[24] Houston CS, Dickinson J. Cerebral form of high-altitude illness. *Lancet*, 1975,2(7938):758–761.

[25] Seth RK, Adelman RA. High-altitude retinopathy and optical coherence tomography findings. *Semin Ophthalmol*, 2010, 25(1–2): 13–15.

[26] Bailey JA, Kong MD, Hou BC, et al. High-altitude retinopathy with isolated ellipsoid zone loss: a case report. *Documenta Ophthalmol*, 2026,152(1):91–96.

[27] Yin XH, Li Y, Ma YY, et al. Thickened retinal nerve fiber layers associated with high-altitude headache. *Front Physiol*, 2022,13:864222.

[28] Schatz A, Willmann G, Fischer MD, et al. Electroretinographic assessment of retinal function at high altitude. *J Appl Physiol* (1985), 2013,115(3):365–372.

[29] 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.

[30] 张茜, 张文芳, 吉晓华, 等. 高海拔缺氧条件下大鼠视网膜的损伤机制. *国际眼科杂志*, 2017,17(4):623–627.

[31] Ide WW. Central serous chorioretinopathy following hypobaric chamber exposure. *Aviat Space Environ Med*, 2014, 85(10): 1053–1055.

[32] Chua J, Tan BY, Wong D, et al. Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid in systemic diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2024,103:101292.

[33] Ma JL, Niu HY, Ma XL, et al. Effects of long-term high-altitude exposure on retinal and choroidal microcirculation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022,260(11):3525–3532.

[34] 徐鑫鑫, 张凤妍. 糖尿病视网膜病变黄斑区平均视网膜厚度与ERG的相关性研究. *医药论坛杂志*, 2022,43(11):83–87.

[35] 金昱, 刘淼, 刘维峰, 等. 黄斑水肿对视锥细胞功能损伤的研究. *实用临床医学*, 2016,17(6):74–76,92.

[36] 吴心愿, 赵玥, 蒋沁, 等. 青年高原视网膜病变1例. *中华眼底病杂志*, 2023,39(5):418–419.

[37] Yamakawa M, Liu LX, Date T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates activation of cultured vascular endothelial cells by inducing multiple angiogenic factors. *Circ Res*, 2003,93(7):664–673.

[38] Chandra A, Angle N. Vascular endothelial growth factor stimulates a novel calcium-signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Surgery*, 2005,138(4):780–787.

[39] Gu X, Zhang J, Shi YH, et al. ESM1/HIF-1 α pathway modulates chronic intermittent hypoxia-induced non-small-cell lung cancer proliferation, stemness and epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Rep*, 2021,45(3):1226–1234.

[40] Subhi Y, Cehofski LJ, Vestergaard AH, et al. Pathological and therapeutic possibilities in inhibiting ocular angiogenesis. *Ugeskr Laeger*, 2020,182(44):V03200178.

[41] Ninchoji T, Love DT, Smith RO, et al. ENOS-induced vascular barrier disruption in retinopathy by c-Src activation and tyrosine phosphorylation of VE-cadherin. *eLife*, 2021,10:e64944.

[42] Inada M, Xu HP, Takeuchi M, et al. Microglia increase tight-junction permeability in coordination with Müller cells under hypoxic condition in an *in vitro* model of inner blood-retinal barrier. *Exp Eye Res*, 2021,205:108490.

[43] 陈芳. 牛磺酸对急性缺氧诱导的视网膜损伤防护效应及机制研究. 第三军医大学, 2006.

[44] Xue R, Liang SZ, Wan GM. Hypoxia-related retinal/choroidal vascular disorders: Pathogenesis and mechanism. *Chin Med J*, 2026, 139(8):1236–1238.

[45] Li Z, Zhang JP, Zhang XX, et al. Oxygen metabolism abnormalities and high-altitude cerebral edema. *Front Immunol*, 2025, 16:1555910.

[46] Pena E, El Alam S, Siques P, et al. Oxidative stress and diseases associated with high-altitude exposure. *Antioxidants*, 2022,11(2):267.

[47] Yuan GX, Nanduri J, Khan S, et al. Induction of HIF-1 α expression by intermittent hypoxia: involvement of NADPH oxidase, Ca²⁺ signaling, prolyl hydroxylases, and mTOR. *J Cell Physiol*, 2008, 217(3):674–685.

[48] Namiki A, Brogi E, Kearney M, et al. Hypoxia induces vascular endothelial growth factor in cultured human endothelial cells. *J Biol Chem*, 1995,270(52):31189–31195.

[49] Gui SY, Wang XC, Huang ZH, et al. Nanoscale coordination polymer Fe-DMY downregulating Poldip2-Nox4-H₂O₂ pathway and alleviating diabetic retinopathy. *J Pharm Anal*, 2023, 13(11): 1326–1345.

[50] Sun XW, Ma LS, Li X, et al. Ferulic acid alleviates retinal neovascularization by modulating microglia/macrophage polarization through the ROS/NF- κ B axis. *Front Immunol*, 2022,13:976729.

[51] 马金兰, 陈丽, 许琪, 等. 高海拔地区健康人群眼底微循环参数的量化分析. *眼科新进展*, 2025,45(6):476–480,485.

[52] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*, 2018,59(2):455–467.

[53] Rudraraju M, Shan SS, Liu F, et al. Pharmacological modulation of β -catenin preserves endothelial barrier integrity and mitigates retinal vascular permeability and inflammation. *J Clin Med*, 2023, 12(22): 7145.

[54] Li N, Luo YQ, Liu XB, et al. Rhodiolatungutica (maxim.) S. H. Fu protects blood-retinal barrier in hypoxia-induced retinal injury rats by down-regulating HIF-1 α /ENOS/NO pathway. *J Ethnopharmacol*, 2025, 353(Pt A):120325.

[55] Zheng XX, Han C, Ge KK, et al. Regulation of the PERK pathway attenuates hypoxia-induced apoptosis in a 661W photoreceptor cell model. *Exp Eye Res*, 2025,261:110667.

[56] Willmann G, Ivanov IV, Fischer MD, et al. Effects on colour discrimination during long term exposure to high altitudes on Mt Everest. *Br J Ophthalmol*, 2010,94(10):1393–1397.

[57] Mallet RT, Burtcher J, Pialoux V, et al. Molecular mechanisms of high-altitude acclimatization. *Int J Mol Sci*, 2023,24(2):1698.

[58] 韩宁, 王民, 王剑, 等. 渐进性引导呼吸对血氧饱和度的影响. *中国医疗器械杂志*, 2017,41(1):1–4.

[59] Singh M, Shukla D, Thomas P, et al. Hypoxic preconditioning facilitates acclimatization to hypobaric hypoxia in rat heart. *J Pharm Pharmacol*, 2010,62(12):1729–1739.

[60] Li LJ, Fan TF, Luo ZJ, et al. Intelligent monitoring and individualized strategies for preventing altitude sickness during altitude training. *Front Physiol*, 2025,16:1690121.

[61] Harman JC, Guidry JJ, Gidday JM. Intermittent hypoxia promotes functional neuroprotection from retinal ischemia in untreated first – generation offspring: proteomic mechanistic insights. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(11):15.

[62] Wang XZ, He S, Li Z, et al. Remote Ischemic Conditioning for Non–Proliferative Diabetic Retinopathy (RIC–NPDR): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Complement Med Ther*, 2026, 26(1):144.

[63] Caravita S, Faini A, Lombardi C, et al. Sex and acetazolamide effects on chemoreflex and periodic breathing during sleep at altitude. *Chest*, 2015,147(1):120–131.

[64] 崔建华, 高亮, 邢文荣, 等. 氧疗在预防慢性高原病中的作用. *中国应用生理学杂志*, 2013,29(5):391–394.

[65] 何柏纬, 廖天华, 许家安, 等. 胸腔病例(400)高压氧治疗在创伤性视神经病变的应用. *临床医学月刊*, 2025,95(6):439–443.

[66] You JH, Chen XX, Zhou M, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning for prevention of acute high–altitude diseases: Fact or fiction? *Front Physiol*, 2023,14:1019103.

[67] Capó X, Monserrat–Mesquida M, Quetglas–Llabrés M, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces oxidative stress and inflammation, and increases growth factors favouring the healing process of diabetic wounds. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):7040.

[68] Lindenmann J, Kamolz L, Graier W, et al. Hyperbaric oxygen therapy and tissue regeneration: a literature survey. *Biomedicines*, 2022, 10(12):3145.

[69] Wang JJ, Yu W, Zhang YX, et al. Mechanism of hyperbaric oxygen therapy downregulating H–type angiogenesis in subchondral bone of knee osteoarthritis through the PHD2/HIF–1 α pathway. *J Orthop Surg Res*, 2025,20(1):79.

[70] 贾茜钰. 黄芪注射液对模拟高海拔缺氧环境下大鼠视网膜 HIF–1 α 、p53 表达的影响. *中华眼底病杂志*, 2016;32(4):423–427.

[71] 潘星, 张文芳, 刘勤, 等. 黄芪注射液对模拟高海拔缺氧大鼠视网膜的影响. *国际眼科杂志*, 2018,18(3):434–437.

[72] Zhu LL, Zhu BX, Han Y, et al. High–altitude effect on corneal endothelial cells and prognosis in patients with cataract surgeries: a propensity score matched analysis. *Int J Ophthalmol*, 2025, 18(3): 409–414.