中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 4 期: 759 ~ 781
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
评 述 中国知名大学及研究院所专栏 复旦大学生命科学学院100周年专题

人类高原习服表型组学研究

王久存, 金力*

复旦大学生命科学学院, 复旦大学高原健康研究中心, 上海 200433
* 联系人, E-mail: lijin@fudan.edu.cn

收稿日期: 2025-10-16; 接受日期: 2026-02-09; 网络版发表日期: 2026-04-13
国家自然科学基金(批准号: 32288101)和上海市市级科技重大专项(批准号: 2023SHZDZX02)资助

摘要 高原习服是机体应对低压、低氧、低温及强辐射等高原环境的动态代偿过程, 个体异质性强, 约10%~85%的人群在急性期出现高原病症状. 传统研究因样本规模小、单系统聚焦和周期碎片化, 难以揭示跨系统协同机制. 表型组学通过整合多尺度表型与多组学数据, 为解析高原习服机制提供了新视角. 本研究系统综述了高原习服表型组学进展. (ⅰ) 队列建设: 国际研究(如Operation Everest II, AltitudeOmics)初步探索了高原习服生理响应规律; 复旦大学团队建立1000余例全周期纵向队列, 采集宏观生理至微观组学等16类表型, 绘制了高原习服表型变化动态图谱. (ⅱ) 方法创新: 复合表型分析(composite phenotype analysis, CPA)算法整合33项生理指标, 识别循环、造血等9个功能模块, 揭示了循环系统与免疫/肾功能的协同调控; 多组学技术发现, *EPAS1*, *EGLN1*等基因通过HIF通路调控氧代谢, 其中*EPAS1*变异降低藏族血红蛋白浓度, 减少高原病风险. (ⅲ) 干预策略: 光干预可稳定昼夜节律并增强心脏缺氧耐受; 中强度低氧预习服提升氧运输能力; 急慢性高原病药物(如乙酰唑胺、藏药五味甘露)及靶向治疗展现应用潜力. 当前局限包括样本普适性不足、高原习服机制研究滞后及靶向治疗不成熟. 未来需构建大规模多民族队列, 结合时空多组学与类器官模型, 建立"遗传分型-多模态预测-精准干预"体系, 推动高原医学向主动防控范式转变.

关键词 高原习服, 表型组学, 复合表型, 干预策略

高原习服(high-altitude acclimatization)是指平原世居者进入高海拔地区或高原世居者进入更高海拔地区过程中, 机体为了适应低气压、低氧分压、低温、干燥和强辐照等高原特殊环境, 而产生的一系列生理性代偿性反应[1]. 这些反应具有较为复杂的动态特征并相互关联, 同时在不同个体之间表现出一定程度的差异性. 高原习服包括两个阶段, 即高原习服急性期和高原习服慢性期. 而高原病是人体进入高原过程中出现的一系列不适症状和临床表现的综合征, 根据进入高原的不同阶段, 分为急性和慢性高原病, 是高原地区独有的常见病[1~3]. 与高原习服相对应的另一个概念是高原适应, 高原适应是指高原世居者在高原生存中所产生的非可逆、可遗传的形态结构、生理和生化特性改变过程.

当前高原习服研究主要涵盖人群队列建设、表型组学方法创新、多系统协同调控机制解析、关键分子靶点功能验证以及急慢性高原病防治策略研发等关键领域. 在人群队列建设方面, 从早期小样本研究发展为

引用格式: 王久存, 金力. 人类高原习服表型组学研究. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 759–781
Wang J C, Jin L. Phenotypic study on human high-altitude acclimatization (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 759–781, doi: 10.1360/SSV-2025-0336

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

覆盖全周期(平原期-急性期-慢性期-脱习服期)的大人群纵向队列[4~6], 整合宏观生理表型至微观组学等多维度数据; 表型组学方法创新突破传统单指标局限, 开发出纵向复合表型分析(composite phenotype analysis, CPA)等新算法, 揭示多系统协同响应的动态网络[4,5]; 机制研究阐明, *EPAS1*, *EGLN1*等关键基因通过HIF通路调控红细胞生成与能量代谢, 并发现循环、呼吸、免疫系统的时空互作规律[7~9]; 干预策略由单一药物(如乙酰唑胺、地塞米松)拓展为以低氧预适应、分阶段进驻为核心, 辅以布洛芬、银杏叶提取物等多靶点药物干预的综合方案[10~13]. 这些进展为高原医学从机制解析迈向精准防控奠定了重要基础. 针对高原习服研究范式由单因素向系统整合转变的趋势, 本团队建立了设计严密、集成多维组学及表型信息的纵向人群队列, 涵盖平原期、急性期、慢性期及脱习服期多个关键时点, 为揭示高原习服的动态生理过程、关键分子网络及个体差异机制提供了高质量的人群基础与数据支撑. 在干预策略方面, 本团队系统探索了运动、藏药及光照等多种干预手段, 初步证实其在缓解急性高原反应症状、提升有氧能力和改善睡眠障碍等方面具有积极效果. 相关研究为高原习服辅助策略的个体化优化及干预机制的深入解析提供了理论依据与实践路径, 为高原相关疾病的防治和健康保障提供了科学支撑.

表型组学(phenomics)是指在系统层面上对生物体表型特征进行高通量、定量化和动态化测量与分析的研究范式, 旨在系统刻画基因-环境相互作用背景下表型的形成及其调控机制. 该概念由国际人类表型组计划(International Human Phenome Project, IHPP)等[14~17]提出, 强调通过多尺度表型数据采集, 并与基因组学、转录组学、蛋白质组学等分子组学信息整合分析, 以实现对复杂性状和疾病表型的系统性理解. 与仅侧重分子层面信息获取的基因组学和蛋白质组学不同, 表型组学关注基因型及其分子调控网络在特定环境条件下产生的功能性表型结果, 涵盖从分子、细胞、组织到整体生理和临床表型的多层级特征. 在高原习服研究中, 表型组学通过对人群开展多维度、多时点的表型采集, 并结合多组学数据进行综合分析, 有助于揭示低氧暴露下个体差异的动态响应模式及其关键调控机制, 从而支持高原病高风险人群的识别以及早期预测与精准干预(图1).

1 高原习服人群队列建立

高原习服人群队列的系统性生理与病理学研究在20世纪中后期陆续展开, 国际研究自20世纪80年代逐步系统化, 我国相关探索则可追溯至20世纪60年代(图2, 表1). 在国际方面, 1980年以来, 美国、奥地利、德国等国家相继开展了多项高原人群系统研究. 其中, 1981年, 由美国加州大学生理学家JB West教授主持的美国医学研究考察队(The American Medical Research Expedition)攀登珠穆朗玛峰行动(2名成功登顶), 首次系统描述了极端高原环境下人体多个生理系统(心肺功能、通气反应及血液生理学等)的变化特征[18,19]. 1985年, 美国陆军环境医学研究所(USARIEM)实施“Operation Everest[1] II”计划, 借助环境医学高海拔试验舱模拟攀登珠峰的过程(以攀登珠峰常规历程逐步减压至山顶氧分压, 即海平面0 m开始, 8天进入4572 m, 14天进入5486 m, 18天进入6100 m, 32天进入7600 m, 36天进入8848 m), 持续观察长达40天, 系统评估8位受试者在不同模拟海拔高度下的心肺功能、通气反应及免疫状态. 研究发现, 随模拟海拔升高, 心输出量逐渐下降, 低氧通气反应(hypoxic ventilation response, HVR)增强, 血清免疫球蛋白水平增加[20,21]. 2013年, 美国国防部、国立卫生研究院联合欧洲多国研究机构联合发起“The Altitude Omics Project”, 在海拔5260 m的查卡尔塔亚山脉系统跟踪21名志愿者在暴露于高原1, 7, 16天及其返回海平面后, 并在7, 21天后再入高原的一系列生理生化及多组学(代谢组、蛋白组、转录组和表观组等)的指标变化, 重点探讨高原习服及反复高原暴露对神经功能、血液系统、大脑、心肺及机体机能等的影响及其与急性高原病(acute mountain sickness, AMS)的相关性, 揭示了多个关键适应性机制: 高海拔暴露期间动脉血氧和血红蛋白(hemoglobin, Hb)浓度增加、认知功能改善和运动表现提高[22], Hb质量增加[6], 脑血管和通气对二氧化碳的反应性增加[23], 肺血管阻力增加[24], 压力反射敏感性急性期减弱、慢性期加剧[25], 糖酵解通路中底物转化速

1) 文中Everest为珠穆朗玛峰, 现在一般称为Qomolangma.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336



图 1　表型组学研究及高原习服研究策略
Figure 1　Research strategy for phenomics studies about high-altitude acclimatization

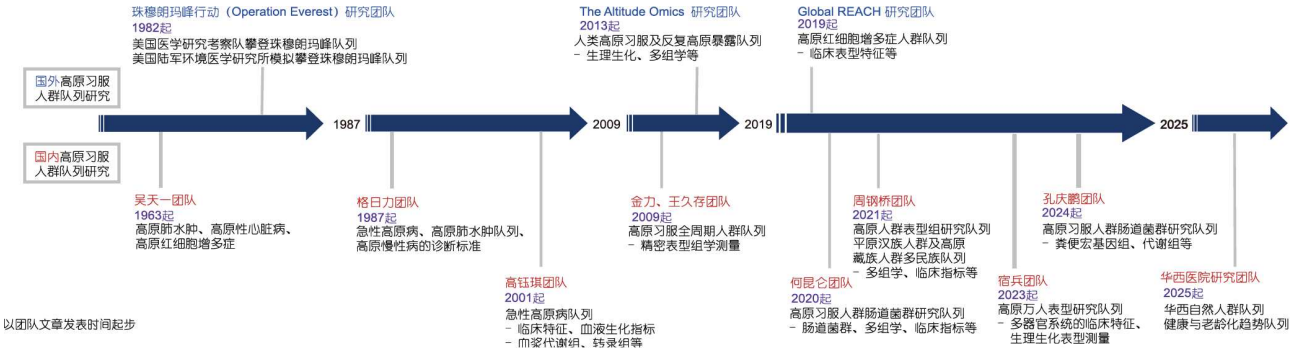


图 2　国内外高原队列研究脉络图(按成果发表时间排列)
Figure 2　Timeline of representative domestic and international high-altitude cohort studies (according to the year of their first major publication)

率加快以应对缺氧[26]，运动期间肌肉氧提取能力增加[27]，骨骼肌能量代谢重塑[28]及基因表达水平和甲基化水平发生显著变化，并富集于RNA修饰、中性粒细胞活化、组蛋白修饰等信号通路上[29]. 2018年，美国与加拿大联合的Global REACH研究团队构建包括30名秘鲁平原居民及67名安第斯高原居民(其中22例诊断为高原红细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)的人群队列[30]，系统剖析HAPC的表型特征[31,32]，揭示了高原相关的慢性健康问题.

自20世纪以来，我国在高原医学研究领域取得了阶段性进展，多个科研团队基于高原病建立了系列人群队列，围绕高原病易感特征、发生机制、生物标志物筛选及早期诊断等方面开展系列研究，逐步奠定了我国高原生理与疾病研究的学术基础.

临床观察：青海高原医学研究所吴天一院士是我国高原医学体系建立的奠基人之一. 早在1963年，吴

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

表 1 国内外代表性高原队列研究团队

Table 1 Representative domestic and international research teams of high-altitude cohort studies

国家/机构	项目团队	样本量(人)	队列设计	表型采集
美国	医学研究考察队	2	登顶珠穆朗玛峰(8848 m)	心肺功能、通气反应、Hb浓度等血液生理学[18,19]
美国陆军	Operation Everest II	8	连续模拟40天海拔梯度上升至8848 m	动脉血气、心电图、肺通气及呼出气体成分、血常规血生化、认知能力、肌肉代谢水平[20,21]
NIH/DOD/欧洲多国	Altitude Omics	21	进高原及返平原后再入高原	问卷调查、血氧血压、血常规血生化、多组学检测等[6,22~29]
美国/加拿大多机构	Global REACH	97	高原暴露前及暴露后14天	Hb、血气分析、心电心超、认知功能、自行车测力计等[30~32]
青海高原医学研究所	吴天一团队	22	高原移居人群	通气反应、红细胞数目、右心结构功能等[33]
		2706	高原世居及移居人群	心肺功能、红细胞数目等[34]
		5887	高原世居及移居人群	Hb浓度等血液学检查[35]
青海大学	格日力团队	32	高海拔暴露后	Lake Louise(LLS)评分、肺活量、一氧化碳弥散能力变化等[36]
		13	平原期及高海拔暴	心电图、胸部X射线摄影和肺功能测试等[37]
陆军军医大学	高钰琪团队	3727	高海拔暴露后	人口学特征、常规临床参数、疾病史、AMS诊断问卷等[39]
		53	高海拔暴露前后	LLS评分、血氧心率、代谢组学等[40]
		22	高海拔暴露前后	LLS评分、临床表型、常规血液检查等[41]
		393	不同高原生活时间的汉藏人群	常规血液学检查、宏基因组等[42]
中国人民解放军总医院	何昆仑团队	53	平原期及高海拔暴露1及4天	AMS症状问卷、临床表型、蛋白组学[43]
		610	来自喀什、和田与阿里地区的汉藏人群	临床表型、血浆代谢组、宏基因组等[44]
中国科学院昆明动物研究所	孔庆鹏团队	46	46名汉族移居者	粪便宏基因组和代谢组数据[45,46]
军事医学科学院放射与辐射医学研究所	周钢桥团队	72	汉族移居者	血常规、血生化等[47]
		14073	7697名汉族和6376名藏族	红细胞相关表型[48]
中国科学院昆明动物研究所	宿兵团队	12404	524名低海拔人群与11880名高海拔人群	13个器官系统的临床特征、生理生化表型等[49]
四川大学华西医院	华西自然人群队列	9848	居住四川省绵竹、龙泉等人口大区的18岁以上志愿者	社会人口学特征、生活方式、血常规、血生化[51]
复旦大学	金力/王久存团队	811	高海拔暴露前、急性期、慢性期	问卷调查、人口学特征、血常规、血生化表型等[54]
		1000余	高海拔暴露前、急性期、慢性期、脱习服期	人口学、问卷、体质学等10类宏观表型, 生化血常规、表观组、转录组等6类微观表型[4,5]

院士首次系统综述了高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)的临床表现, 随后在1965年报道了22例成人高原性心脏病(high altitude heart disease, HAHD)病例, 并提出肺动脉高压为其核心病理机制[33]. 1978~1984年间, 其团队针对2706名高原世居及移居人群开展了HAPC流行病学调查, 表明其总发病率为2.51%, 与海拔、性别、群体适应性及心肺功能等密切相关[34]. 1998~2002年, 团队基于海拔在2664~5200 m的5887名汉藏健康居民开展了大规模血液学调查, 发现移居高原的汉族个体的Hb浓度普遍高于藏族人群, 且男性显著高于女性, 成为当时规模最大、最系统的海拔相关Hb生理关联研究[35].

表型识别: 聚焦高原病特异性表型及生理反应机制. 基于早期生理病理学研究基础, 青海大学格日力教授团队聚焦于高原病的特定表型识别. 1997年, 其团队在2260与4700 m海拔对32名健康受试者进行肺一

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

氧化碳弥散能力测定，发现AMS患者的肺活量、呼气流速及动脉血氧分压(PaO_2)显著下降，提示其肺弥散功能受损可能为HAPE早期征象[36]. 2000年进一步研究发现，HAPE易感个体在急性缺氧下呈现出显著增强的肺血管收缩反应及头侧肺血流分布升高[37]. 此外，格日力教授参与制定的慢性高原病国际诊断标准即“青海标准”, 于2004年正式发布, 成为国际上广泛使用的慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)诊断依据[38].

机制挖掘: 多组学解析高原病关键分子调控机制. 近年来，队列研究逐步向多组学整合、疾病预测与早期诊断拓展. 陆军军医大学高钰琪教授团队长期致力于AMS机制与早期诊断研究. 2011年, 基于2006~2009年间3727名进藏男性数据, 该团队系统评估了旅行史、种族、出生地及预防用药对AMS发生的影响，发现上述因素均与AMS显著相关[39]. 2018年，该团队建立了53名个体在5300 m暴露前后的纵向队列，结合血浆代谢组与临床表型数据发现，花生四烯酸代谢通路显著关联心率及血氧变化，为识别急性缺氧调控机制提供了重要线索[40]. 2022年，该团队进一步分析了22例受试者进入拉萨(海拔3648 m)前后的临床特征及血液生化指标，发现尿酸水平及其变化趋势与AMS易感性显著相关，提示其在人群筛选和早期诊断中具有很好的应用价值[41]. 在以血液生化与代谢组为主要切入点的研究基础上，人体的代谢稳态及对特定环境的适应与人体肠道微生物群密切相关，肠道微生物群是人类适应环境的重要指标，中国人民解放军总医院何昆仑团队则聚焦于肠道菌群与多组学特征的高原响应研究. 2020年, 其团队系统分析393名藏族与不同高原生活时间的汉族个体的肠道菌群变异及76项血液指标，发现高原可快速且持续重塑汉族个体的肠道菌群结构及代谢特征[42]. 2022年，该团队通过53名平原期及高原(4300 m)暴露1, 4天的纵向队列, 结合蛋白质组及65项临床指标与22种AMS症状表型，首次系统鉴定出102种AMS相关潜在生物标志物[43]，为AMS早期预测提供重要线索. 2024年，该团队进一步分析610名喀什、和田与阿里地区的汉藏男性，结果显示，汉族个体肠道菌群在高原迁移过程中逐步趋近于藏族特征，且具有一定的动态可塑性[44]. 与此同时，中国科学院昆明动物研究所孔庆鹏团队对46名汉族男性持续跟踪分析108天，收集其从重庆到拉萨再返回共计7个时间点的粪便宏基因组和代谢组数据，揭示了肠道菌群的时间变化特征，并可能通过调控尿酸代谢促进宿主的高原习服[45,46]. 在组学关联研究的基础上，机制研究逐步走向构建大样本人群队列资源与跨器官、多系统的表型研究. 2021年, 军事医学科学院放射与辐射医学研究所周钢桥团队围绕高原环境适应构建了系统化的人群表型组与遗传数据资源. 该团队依托自主建立的人群表型组数据资源，对418名藏族高原世居者及72名汉族移居者开展了系统表型测量，涵盖51项定量表型指标，包括多项血常规与血生化生理指标. 通过对位于1p36.32的335 bp结构变异进行分型并开展表型关联分析，发现该变异与多项血液生化指标呈现一致关联趋势，尤其在反映肝功能状态的指标中表现较为突出. 该研究首次在人群层面系统评估了结构变异与高原相关生理表型之间的关系[47]. 进一步而言，携氧能力与造血调控是高原低氧暴露下最具代表性的核心生理表型，该团队进一步从红细胞生成与携氧能力角度深化对高原习服分子机制的认识. 2025年，该团队在包含7697名汉族平原对照与6376名藏族世居高原人群的多中心队列中开展系统研究, 并选取其中270名汉族移居者与343名藏族世居者进行遗传-表型关联分析, 以Hb、红细胞计数(red blood cell, RBC)和血细胞比容(hematocrit, HCT)等红细胞生成相关血液学指标作为关键表型，系统评估基因型与携氧能力及红细胞生成表型之间的关联关系，为揭示高原低氧暴露下遗传调控与造血表型之间的内在联系提供了重要人群学证据[48]. 2023年，中国科学院昆明动物研究所宿兵团队基于12404名大规模人群队列开展研究，其中包括524名低海拔人群(401名汉族人、123名藏族人)与11880名高海拔人群(2055名汉族人、9825名藏族人)，对13个器官系统共133个定量性状进行了系统测量，全面比较了高原适应与高原习服之间的表型相似性与差异，发现二者之间的差异主要体现为“量变积累”而非“质变突破”，并据此构建了藏族高原适应表型图谱[49]. 与此同时，该团队还建立了35名高原藏族产妇与34名高原汉族产妇队列，结合足月胎盘的转录特征及组织学差异，系统揭示了汉藏胎盘的分子与结构差异以及性别偏倚适应机制[50].

长期影响: 高原环境对衰老的远期效应. 除关注高原急慢性生理病理响应外，高原环境对长期健康的影响也逐渐成为研究热点. 四川大学华西医院依托“华西

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

自然人群队列”与“健康与老龄化趋势队列”，涵盖四川、云南等地共9846名18岁以上个体及3593名50岁以上老年人群, 结合1秒用力呼气容积、收缩压及血液化学参数(白蛋白、碱性磷酸酶、肌酐等)构建生物学年龄模型, 研究发现, 长期高原居住可能加速机体生物衰老进程, 并增加与老龄相关疾病的风险[51].

突破局限：需构建大规模、全周期、多尺度的高原表型组学研究范式. 现有研究已积累了大量高原人群数据资源，为揭示高原低氧环境下人体适应、损伤与调控机制提供了坚实基础，但仍面临若干共性挑战: (ⅰ) 多基于小样本队列，且样本结构往往受限于单一性别或年龄段，存在异质性偏倚; (ⅱ) 缺乏覆盖平原期、急性期、慢性期与脱习服期的高原习服全过程连续跟踪; (ⅲ) 检测指标多集中于单一维度或有限表型，缺乏多尺度整合的系统性关联. 这些不足限制了对个体间生理异质性及全周期调控机制的深入探索.

为突破上述瓶颈，本团队自2009年起持续构建高原习服人群的系统性研究队列，推动高原生理病理学研究走向表型组学研究新范式. 2009年，本团队建立了由51名藏族个体与101名汉族个体组成的DNA样本库，为高原与平原人群间的遗传差异研究提供了重要遗传资源[52,53]. 在此基础上，进一步构建了覆盖高原习服平原期、急性期和慢性期三阶段的811例汉族男性青年纵向队列，首次系统评估了体质指数、吸烟、饮酒等生活方式因素对高原环境中生理响应的动态影响[54]，标志着高原习服研究从静态观察拓展到动态生理调控机制的探索. 为进一步系统突破高原习服机制研究的局限性，自2013年起，本团队启动更大规模的纵向人群队列研究，分三批累计纳入1000余例进藏志愿者，系统建立了覆盖高原习服全周期(平原期-急性期-慢性期-脱习服期)的纵向队列，基于跨尺度、多维度的表型组学测量体系，对不同高原暴露阶段的人群样本进行表型组学精密解析. 基于此大规模纵向队列, 本团队绘制了高原习服过程中宏观表型与微观表型的动态变化图谱，揭示高原习服调控涉及多种器官系统的协同响应. 通过CPA方法, 进一步发现高原习服人群存在生理学异质性, 各生理系统间具有协同反应, 为深入、全面理解高原环境下人体调控机制提供了重要科学基础[4,5].

综上所述，我国高原人群队列研究已实现从早期生理病理学探索到整合生理、多组学与动态跟踪的跃升，逐步建立起覆盖基因组、表型组的多尺度高原健康科学体系，不仅拓展了对高原习服过程及高原病发生机制的认识深度，也为高风险人群筛选、生物标志物鉴定及精准干预提供了理论基础与技术平台. 未来研究应进一步推动全周期、多层级、跨人群的表型组学整合，构建兼具前瞻性预测能力和干预价值的高原健康研究新范式.

2 高原习服的宏观生理表征与微观分子机制的系统性解析

表型组学是以系统性、动态性和多尺度整合为核心特征的研究范式，旨在对生物体在特定环境或病理条件下所呈现的全部可测表型进行系统采集、量化和建模. 与传统以单一或少数指标为导向的研究不同, 表型组学强调通过高维数据整合，揭示复杂性状背后的多系统协同调控机制. 在高原低氧这一典型的复杂环境暴露模型中，机体的适应过程涉及呼吸、循环、血液、神经、免疫及代谢等多个系统的协同响应，因此，高原习服研究十分契合表型组学的研究范式.

从研究层级上，高原习服的表型组学研究可划分为宏观表型与微观表型两个互补层面，因此建立表型的全景图谱是研究高原习服的基础. 高原习服的宏观表型研究通过多维度生理监测和动态表型组学揭示机体整体适应特征，包括生理功能监测、血液分析、影像学评估等技术手段; 微观表型研究则依托多组学技术解析分子调控网络，涵盖表观组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多个层面. 构建从宏观生理到微观分子的全景表型图谱，为系统解析高原习服机制提供了有力工具(图3). 高原环境可诱发机体多个系统的生理性代偿性变化, 进而导致AMS的典型临床表现, 包括头痛、恶心呕吐、疲劳及认知功能障碍等[55]. 宏观表型研究聚焦于机体在器官和个体水平可观测的生理功能变化，采用多维度生理监测体系进行系统性采集. 主要包括: 生理功能量化评估——运用心肺运动试验(cardiopulmonary exercise testing, CPET)测定峰值氧摄取量(maximal oxygen consumption peak, VO_2 peak)、SpO_2及通气量[56]等反映氧运输和利用效率的关键指标; 通过一氧化碳再呼吸法精确测量Hb质量[57]，并结合铁代谢指标评估红细胞增生状态; 利用超声心动图动态监测心脏结构和血流动力学变化. 影

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

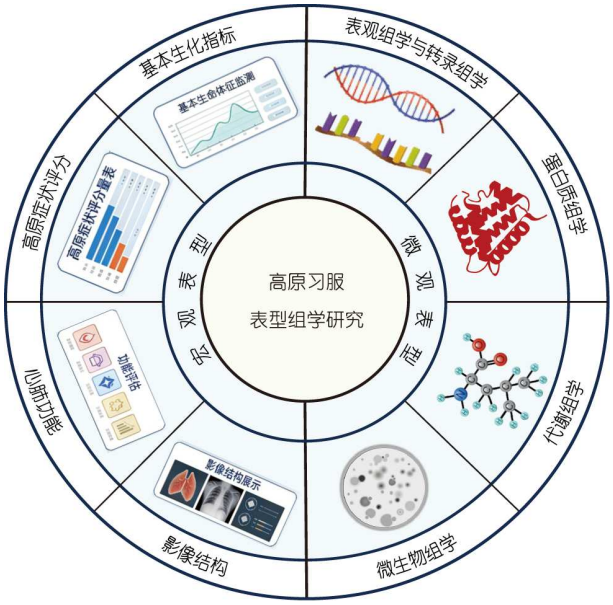


图 3　高原习服表型组学示意图概览. 该表型组学框架包含两个层面: 宏观表型与微观表型. 宏观表型以基础生化指标、高原症状评分、心肺功能评估及影像学衍生结构特征为核心; 微观表型则涵盖表观组和转录组图谱分析、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学分析

Figure 3　Schematic overview of high-altitude acclimatization phenomics. The phenomics framework contains both macroscopic and microscopic phenotypes. Macroscopic phenotypes are basic biochemical parameters, high-altitude symptom scores, cardiopulmonary functional assessments, and imaging-derived structural features. Microscopic phenotypes include genomic and transcriptomic profiling, proteomic, metabolomic, and microbiome analyses

像学与临床评估——结合磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等技术, 客观评估心脏、肺部和视网膜等关键靶器官的结构与功能重塑[58]; 采用标准化的LLS对AMS的多维症状进行分层量化[59]. 微观表型研究则深入到分子与细胞层面, 依托多组学技术全景式解析低氧应激下的分子事件. 研究涵盖: 多组学数据采集——综合运用DNA甲基化芯片、RNA测序、高通量蛋白质组、代谢组以及微生物组测序等技术, 系统获取表观组、转录组、蛋白质组、代谢组和微生物组的多维分子信息. 在方法学上, 微观表型组学研究强调“多组学整合”而非单一组学分析. 一方面, 通过不同组学之间的交叉验证, 提高关键分子信号识别的可靠性; 另一方面, 结合纵向队列设计, 区分急性反应、可逆适应与长期稳定适应等不同类型的分子表型. 此外, 随着计算生物学和机器学习方法的发展, 基于高维组学数据构建预测模型和因果网络, 已成为解析高原习服分子机制的重要技术路径.

高原习服的宏观表型研究逐步形成多系统的生理监测体系, 各系统代偿特征及其调控机制日益明晰. 在基础氧代谢与通气调节层面, Sutton等人[60]通过对8名健康男性进行40天的模拟珠峰攀登实验证实, 随海拔梯度上升(0~8848 m), 机体通过显著提升静息通气量及降低混合静脉氧饱和度来维持氧运输平衡. 血液循环系统层面, Ryan等人[6]在AltitudeOmics项目中采用同位素标记法发现, 21名健康受试者在5260 m暴露期间Hb质量显著升高, 在返回平原后迅速下降, 且该变化与血清铁蛋白水平强相关, 揭示了红细胞增生的动态可逆性受铁代谢严格调控. 心血管系统层面, Rao等人[61]对139名男性的阶梯海拔超声心动图研究表明, 急性暴露期左心室收缩功能增强、舒张功能减弱并随暴露时间延长逐步改善, 提示心脏通过阶段性调整维持泵血效率. Maufrais等人[62]通过直升机快速转运11名受试者至4350 m并监测6天, 进一步证实高原仅诱发短暂性左心室舒张功能障碍, 而左右心室收缩功能保持稳定, 该研究结果表明心脏对高海拔缺氧的良好耐受性. 呼吸系统层面, Yang等人[63]对121名阶梯登高者的心肺功能测试研究首次证实, 低海拔时用力呼气中期流量(forced expiratory flow, FEF)较低者短期登高后易发生高水平肺动脉压, 并伴随肺活量及总肺容量等显著下降. 神经系统层面, Smith等人[64]通过对26名急登3800 m者按LLS评分分组, 发现持续低氧导致静息脑氧代谢率(cerebral metabolic rate of oxygen, $CMRO_2$)显著上升且与AMS症状无关, 可能与低动脉血二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, $PaCO_2$)引起的神经兴奋性增强有关. Xie等人[65]首次全面调查了眼部毛细血管变化与AMS之间的关联, 发现鼻侧视乳头周围放射状毛细血管(radial peripapillary capillary, RPC)流密度增加与AMS症状显著相关, 提示其可能成为早期AMS的生物医学测试指标. 免疫系统层面, 本团队[66]纵向分析205名平原世居人群急性高海拔暴露后的免疫变化, 发现AMS患者急性期高原免疫指数升高, 缺氧诱导的细胞凋亡导致嗜酸性粒细胞数量明显下降, 揭示了高海拔暴露引发的系统性免疫扰动. 此外, 本团队联合王宁利团队[67]通过对109名健康汉族男性进行高海拔快速暴露

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

前后的纵向对比研究发现, 高海拔快速暴露后, 视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度显著增加且这些变化与高原性头痛(High altitude headache, HAH)呈正相关, 与AMS或LLS评分无显著相关性. 这一关联为理解高原视网膜病变(high-altitude retinopathy, HAR)病理机制提供了新视角.

高原习服过程中, 低压低氧暴露会引起细胞及分子等微观层次的显著改变. 通过多组学整合分析策略研究机体微观表型变化规律, 是阐明高原习服分子机制的关键. 在微观表型层面, 基因表达的表观遗传调控在高原习服中作用显著. Childebayeva等人[68]通过对珠峰徒步者的全基因组DNA甲基化测序发现, 短期缺氧即可改变糖酵解、血管生成等通路相关基因的甲基化修饰. Lin等人[69]进一步证实, 在高原世居藏族人群中, 缺氧反应关键基因表现出独特的甲基化修饰模式, 提示表观遗传调控在长期高原适应中的重要作用. 在转录调控层面, 除经典的缺氧诱导因子(HIF-1)信号通路外, 非编码RNA的调控网络日益受到关注. Alam等人[70]通过整合HAPE患者的转录组分析和细胞功能验证实验, 揭示miR-124-3p/NOS3调控轴在HAPE发病机制中的关键作用: miR-124-3p的异常高表达通过抑制内皮型一氧化氮合酶(NOS3)的表达, 导致血管收缩功能紊乱. 值得关注的是, 本团队[71]通过对藏族精英登山运动员的表观基因组学研究发现, 长期极端低氧暴露可形成独特的表观遗传特征. 与普通藏族人群相比, 藏族精英登山运动员在全基因组范围内存在上万个差异甲基化位点, 这些位点显著富集于低氧适应相关基因(如HIF信号通路、氧化磷酸化相关基因). 该研究首次系统揭示了人类在极端环境下形成的表观遗传适应模式, 为理解高原习服的分子机制提供了新的理论依据. 进一步纵向研究表明, 登山次数与特定CpG位点(如*LIPN*, *PLCH1*基因相关位点)的甲基化水平呈强相关(R^2>0.8), 且表型网络的稳健性随之增强. 这提示反复的极端环境暴露可能诱导了持久的、具有“记忆”效应的表观遗传适应, 为理解环境-基因互作的长期效应提供了新的证据[72]. 在研究方法学方面, 为突破大规模高原人群基因组研究的成本瓶颈, 本团队[73]开发的算法Limpute采用虚拟探针和跨样本参考策略, 在维持与GLIMPSE2相当的常见变异基因分型准确度(R^2>0.87)的同时, 计算效率提升约5倍, 为开展高原人群的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)提供了高效解决方案. 此外, 本团队[74]将高原医学研究拓展至肿瘤学交叉领域. 基于对高原地区较低癌症死亡率的流行病学观察, 通过整合AltitudeOmics数据库和TCGA数据, 筛选出8个受低压低氧显著调控的药物吸收、分布、代谢、排泄等ADME (Drug Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion)基因, 如*SLC7A5*, *SOD2*, *ALDH2*, 并构建了泛癌预后风险模型, 为低氧辅助肿瘤治疗策略提供了理论依据.

在高原习服的功能组学研究领域, 蛋白质组学和代谢组学为揭示机体适应性调控机制提供了重要视角. 蛋白质组层面, Roach团队[22]开创性地采用多组学整合策略, 系统解析了高原习服过程中的蛋白质动态变化规律. 何昆仑团队[43]运用高通量Olink蛋白组学平台结合质谱验证技术, 对高原习服纵向队列的血浆蛋白质组进行全景式解析, 成功鉴定出包括RET、ADAM15在内的多个AMS特异性生物标志物等. 这些发现不仅深化了对AMS发病机制的认识, 更为实现疾病的早期预警和精准分型提供了可靠的分子靶标. 代谢重编程是高原习服的核心特征之一. 现有研究表明, 低氧暴露可诱导机体发生能量代谢转换、炎症反应调节和胆汁酸代谢重塑等在内的多维度代谢适应[22,75]. Liao等人[75]通过代谢组学分析首次系统描绘了急性低氧暴露下的血浆代谢物动态变化图谱, 证实机体通过增强糖酵解等低氧代谢途径来应对能量危机. 本团队[76]进一步通过大样本队列验证, 结合动物模型实验, 首次揭示乙醛脱氢酶Ⅱ(ALDH2)在心脏代谢适应中的核心调控作用, 为理解高原习服的代谢调控网络提供了新的理论依据.

高原习服过程中, 微生物组与宿主之间的相互作用正逐渐成为研究关注的热点. 何昆仑团队[42,44]通过纵向多组学分析揭示了高海拔暴露下肠道菌群与代谢组的动态变化规律, 发现汉族人群在高原居住不同生活时间后, 菌群结构逐渐趋近于藏族特征, 可能通过调控嘌呤代谢等通路以习服高海拔环境. 孔庆鹏团队[45]基于纵向队列研究结合动物实验, 鉴定出核心功能细菌布劳特氏菌(*Blautia A*), 其可能通过抗炎作用及维持肠道屏障功能帮助宿主适应极端环境. 本团队[77]突破性地将研究视野拓展至皮肤微生物组这一新兴领域. 通过整合分析3200余份样本, 成功构建了迄今为止最完整的人类皮肤微生物组基因组(Human Skin Microbiome Genome, HSMG)参考目录, 包含3547个原核

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

生物种，其中43.87%为新发现物种. 基于这一重要资源，首次系统阐明了高原成人皮肤微生物组的特征性变化规律，不仅为极端环境下皮肤微生态研究提供了重要数据资源, 更为理解宿主-微生物共适应机制提供了全新的研究范式.

随着高原习服机制研究的深入，临床实践中对高原病风险早期预测的需求日益凸显，基于多组学数据的高精度预测成为研究重点. 在此背景下，预测模型与评估指标体系的构建已成为高原病风险分层与精准干预的核心工具. 近年来, 国内外学者在多维度数据融合以及生物标志物的探索等领域取得了显著进展. Seiler等人[78]发现，CPET中的VO_2 peak和运动后SpO_2恢复速率等参数可有效预测极端海拔环境下登山者的AMS发生风险. Croughs等人[79]针对乞力马扎罗山徒步者开展的前瞻性队列研究表明，年龄≥50岁、基础SpO_2<95%及快速上升速度是严重高原病(severe attitude illness, SAI)症状发生的独立预测因子. 在CMS机制研究领域, 国际学者重点关注高原肺动脉高压(high-altitude pulmonary hypertension, HAPH)的遗传易感性及其并发症[80,81]. Aldashev团队[80]首次证实了血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因多态性与吉尔吉斯人群HAPH发病风险显著相关，揭示了肾素-血管紧张素系统在疾病发生中的关键作用. Latshang等人[81]进一步通过多导睡眠监测发现，高原居民中睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)≥15次/小时者发生肺动脉收缩压升高的风险增加3.2倍，提示睡眠呼吸紊乱与HAPH存在病理生理关联. 国内研究在AMS的分子标志物和预测模型构建方面取得一定进展. Chen等人[82]利用机器学习算法整合临床特征、动态心电图和血清标志物，建立的随机森林模型对高原心肌缺血预测准确率达89.7%，其中心电图中的ST段压低时长和肌钙蛋白Ⅰ水平被确认为核心预测因子. Yang等人[43]采用高通量蛋白质组学结合XGBoost算法，鉴定出血浆中RET原癌基因蛋白可作为AMS早期诊断标志物(AUC=0.87)，并通过动物实验证实其通过调控胶质细胞活化参与AMS发生. 这些研究推动了高原医学向精准化、个体化方向的发展.

高原习服研究已从传统的单一指标分析发展为整合宏观生理监测与微观分子组学的系统科学. 通过构建多维度表型图谱，研究者不仅揭示了机体在低氧环境下的代偿性调控网络，还建立了基于生物标志物的预测模型和风险评估体系. 未来研究需进一步融合多组学数据与人工智能技术，推动高原医学向精准预测和个体化干预方向发展，为高原病的防治提供更可靠的理论依据和实践策略.

3 高原习服过程中的生理系统间协同反应变化

高原习服是由神经系统、呼吸系统、循环系统、造血系统和泌尿系统等多器官系统协同参与的动态适应过程. 在高原习服急性期, 神经系统率先响应并发挥了重要调节功能，与循环系统、呼吸系统和消化系统等实现跨系统协同缺氧响应. 首先，低氧刺激颈动脉化学感受器使脑血流量增加, 以优先保障中枢氧供[83]，从而全面动员交感神经系统[84]. 交感神经兴奋一方面增加心脏收缩力和心率[85]以提升氧气输送；另一方面抑制胃肠道的蠕动和消化腺的分泌[86]，使得机体将氧气更多地分配至关键器官，从而在整体上优化了机体的氧资源利用. 同时，低氧刺激外周化学感受器产生HVR, 使呼吸加深、加快, 提高氧扩散能力[87]. 除神经系统参与的协同反应外，呼吸系统和循环系统、泌尿系统也可以跨系统协同作用，低氧刺激肺血管收缩(hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)以维持肺通气/血流比例[88]，增加肺气血交换效率；循环系统则通过调节心输出量、血管功能，将这些氧气更高效地运输到全身组织器官，以满足机体在高原低氧环境下的代谢需求；泌尿系统则通过肾脏排泄过量的碳酸氢盐并保留氢离子来代偿碱中毒，在减轻呼吸性碱中毒(respiratory alkalosis)的同时，维持氧合状态[89]. 此外，造血系统则通过“氧感知-代谢-循环轴”实现跨系统协同响应，肾脏促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)受到HIF-2α的诱导而升高[90]，既直接刺激骨髓红系前体细胞增殖，又协同肝铁调素(hepcidin)下调[91]促进肠道铁吸收，最终快速提升Hb合成能力，在保障氧运输的同时启动铁代谢重构. 进入高原习服慢性期, 神经系统和循环系统的大部分急性生理性代偿性变化逐步恢复并趋近于平原时期的状态[92]，而持续的低氧暴露不断刺激造血系统，使红细胞、血小板和Hb持续增加，从而增强血液携氧能力[93]. 同时，长期缺氧造成持续HPV，肺动脉压力持续升高[88]，最终可能诱发右心室

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

肥厚和右心室功能障碍[94,95].

尽管早期研究已报道高原习服过程中各器官系统的变化, 但是受制于高海拔的极端环境, 目前国内外关于高海拔暴露过程中人体器官系统功能变化的数据仍存在样本量偏小、暴露时间不足、多集中于单器官系统研究等局限, 高海拔暴露过程中器官系统时空变化规律和协同互作模式尚未阐明. 为此, 本团队[4,96]提出并开发了CPA, 用于系统解析多时间点下高原习服过程中生理系统的协同响应特征. CPA的优势在于构建复合表型时避免了传统降维方法提取潜变量所带来的信息损失. 具体而言, CPA利用典型相关分析(canonical correlation analysis, CCA)计算复合表型之间的相关性. 其基本思想是: 给定两组表型$X_{N\times m1}$与$Y_{N\times m2}$, 找出线性变换向量**a**和**b**, 使得$\mathbf{a}^{\mathrm{T}}X$与$\mathbf{b}^{\mathrm{T}}$的相关性最强. 算法流程包括: 计算X与Y的方差与协方差矩阵, 构建矩阵**M**并进行奇异值分解, 其中最大奇异值$d1$即对应X与Y线性变换后的最大相关系数, 同时得到线性变换向量**a**和**b**. CPA进一步通过迭代合并表型模块以最大化模块度, 从而识别高度互联的表型模块, 即复合表型[97]. 在初级模块划分完成后, CPA将每个复合表型视为网络中的新节点, 重新计算复合表型间的相关性网络, 以揭示更高层次的生理系统协同模式. 该两阶段分析框架增强了跨系统动态响应的捕获能力, 更精确地反映生物学过程效应, 同时显著降低研究中的“噪声”. 团队基于高原习服纵向研究队列在平原期和慢性期两个时间点共33个生理学表型数据, 从33个高原习服相关生理表型中提取出14个复合表型, 并利用K-均值算法揭示了高原习服纵向研究队列中汉族人群的生理学异质性, 有效预测了个体的慢性期高原习服能力. 为进一步探究表型的动态变化规律, 本团队[4]首次提出“纵向复合表型分析”策略, 将每个表型在高原习服4个阶段(平原期、急性期、慢性期和脱习服期)的表型组合定义为纵向生理表型, 构建了覆盖33个纵向表型的动态关联网络, 提取出9个纵向复合表型, 涵盖循环系统、造血系统、免疫系统、肝肾功能及高原病症状等关键生理模块, 从而对多个生理系统进行整体性描述. 基于构建的9个纵向复合表型, 本团队[5]识别了不同生理学系统之间的关联, 发现与纵向单表型相关网络相比, 复合表型相关网络识别出3个新的协同反应相关信号, 包括: 红细胞和体温、白细胞和肝功能、肾功能和循环系统模块. 随着高海拔暴露时间的增加, 这些复合表型间的关联强度及模式发生了显著变化, 反映出生理系统间协同调节的动态特征(图4). 例如, 循环系统(心率、血压、SpO_2)与肾脏功能、免疫表型及体温的关联, 在高原习服急性期和慢性期尤为显著, 提示多系统协同介导氧输送、代谢及炎症反应的习服机制[5,98]. 本团队的研究发现, 与单表型分析相比, CPA方法可以更有效地获取生理学系统的动态变化与时间信息, 从而对高原习服多个系统之间的协同关系进行解析.

综上, CPA方法为高原习服的系统生物学研究提供了有力工具. 通过多尺度、多阶段的表型网络构建与解读, CPA方法揭示了生理系统间复杂而动态的协同调节机制, 为深入理解高原习服的生物学基础及临床防治策略奠定了坚实基础.

4 高原习服的关键靶点及其调控机制

高原环境对人体生理机能构成诸多挑战, 而人类对这种环境的习服(短期生理调节)与适应(长期自然选择形成的遗传特征)是两个既关联又有区别的生物学过程. 随着研究的深入, 越来越多的基因被发现参与其中, 它们通过多种分子机制调控机体的氧摄取、运输、利用等, 帮助机体应对高原环境[99]. 从整体生理响应角度来看, 机体对高原低氧的习服是一个多层次、多系统协同的复杂过程, 而其核心目标是维持组织氧供与氧耗的平衡[100], 尤其是在急性暴露场景中. 318名从海平面快速升至3700 m的汉族男性青年, 在24小时内出现SpO_2下降、心率升高及血尿素氮异常等生理生化变化, 且74.84%的个体出现高海拔头痛, 这些指标的波动与症状程度直接相关, 直观体现了低氧环境下机体的即时调节状态[96]. 这些宏观生理指标的波动, 源于细胞对低氧信号的感知与分子级联反应的激活. 细胞接收低氧信号后, 会触发一系列分子级联反应, 关键转录调控枢纽被激活, 广泛调控下游靶基因表达, 最终驱动系统性生理调控[101]. 这些响应共同汇聚为“氧感知-信号转导-基因表达-代谢重构”的核心调控轴线, 其中HIF家族作为低氧响应核心转录因子, 与氧传感蛋白EGLN1构成的反馈调控网络, 主导了高原适应和习服的关键分子事件[102]. 高原适应的研究成果为理解习服的分子机制提供了重要参考, 通过揭示自然选择下关键基因的演化规律与功能特征, 为解析习服过程中机体的动态调节路径提供了可借鉴的分子靶点和调

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

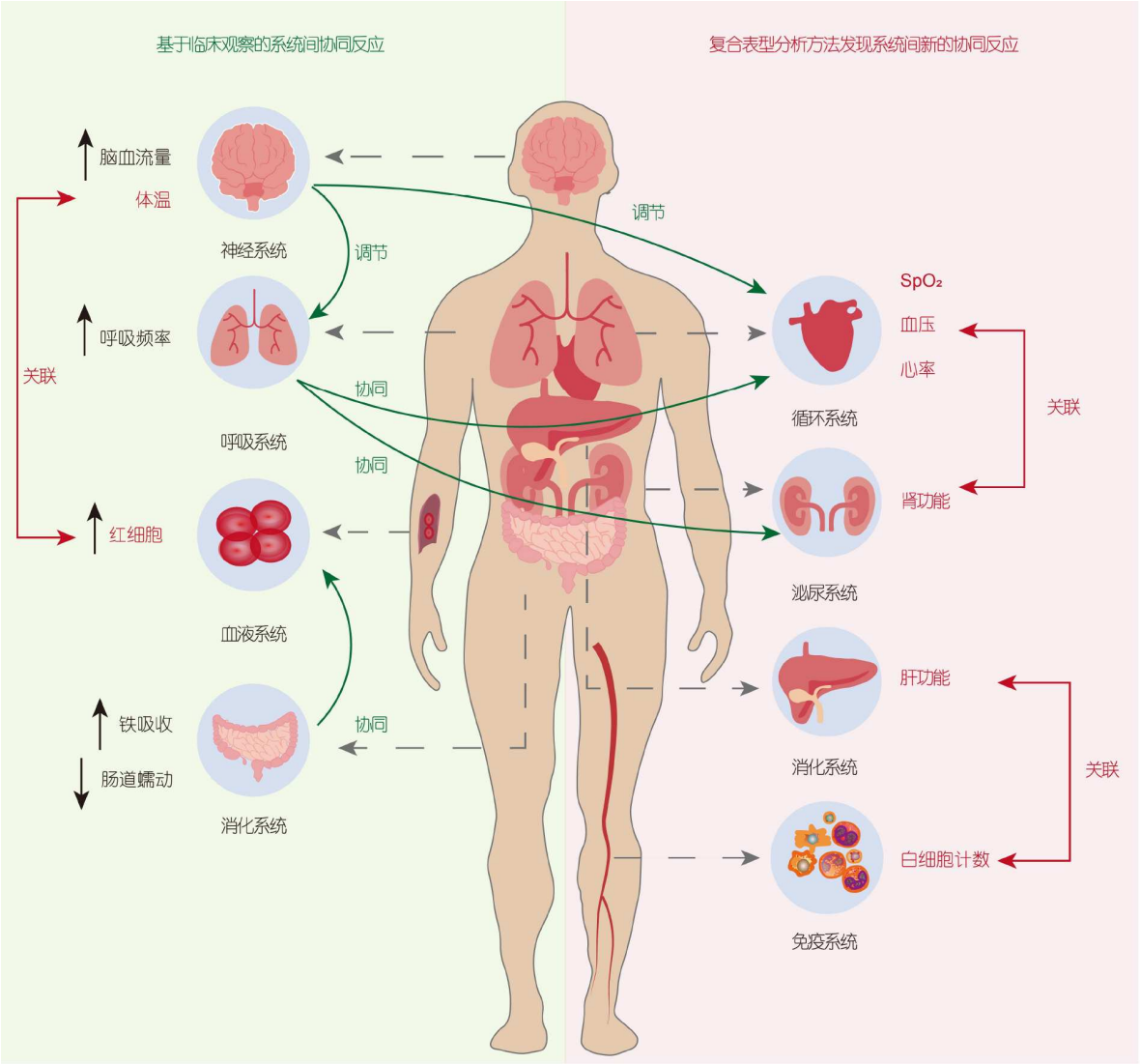


图 4　高原习服过程中系统间的协同反应. 绿色部分为基于临床观察总结的系统间协同反应, 包括神经、呼吸、循环、血液系统等, 红色部分为本团队利用CPA方法发现的系统间新的协同反应, 包括循环系统(心率、血压、SpO_2)与肾脏功能、免疫表型(白细胞计数)及体温的关联等

Figure 4　Inter-system interactions during high-altitude acclimatization. Green: previously clinically observed interactions: nervous system, respiratory system, circulatory system, erythrocytes and gastro-intestinal tract. Red: novel interactions identified by our team using the CPA method: circulatory system (HR, BP, SpO_2), renal function, leukocytes and body temperature

控逻辑.

在相关研究中, HIF-1α作为HIF家族的核心成员, 在低氧适应过程中发挥重要作用. HIF-1α是低氧响应的核心调控因子, 在急性低氧暴露和早期习服阶段起主导作用, 通过调控众多靶基因的表达, 如糖酵解相关基因、葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)、EPO以及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等, 促进细胞的能量代谢适应、血管新生和红细胞生成, 从而维持细胞在低氧环境下的基本生存和功能[103]. 此外, HIF-1α在低氧条件下稳定性增加, 其激活与活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的升高密切相关, ROS通过抑制HIF-1α的降解, 增强其稳定性, 进而放大其对下游基因的调控作用[104,105]. 然而, 长期暴露于高原环境时, 其过度激活可能引发组织缺血和氧化应激, 因此其活性需通过负调控机制维持动态平衡[106]. 值得注意的是, *HIF-1α*基因的SNP(如

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

rs11549465和rs11549467)可能通过影响其蛋白的稳定性和转录活性, 进而调节下游靶基因的表达水平, 从而影响个体的高原习服能力和对高原病的易感性[107].

*EPAS1*编码的HIF-2α是HIF家族的另一个关键成员, 在低氧环境下, HIF-2α稳定性增加, 激活下游靶基因如*EPO*和*VEGF*, 维持氧气运输和能量代谢[7,9]. 藏族人群中*EPAS1*的SNP(如rs149594770)与汉人群体相比存在极大的等位基因频率差异, 这些变异通过影响转录因子结合位点或染色质结构, 降低*EPAS1*的转录活性, 使藏族人群在高原环境下维持较低的Hb水平, 避免因Hb过高导致的血液黏稠度增加和心血管疾病风险[108,109]. 此外, *EPAS1*下游80 kb处的3.4 kb缺失与藏族人群的低Hb水平显著相关, 该缺失与*EPAS1*的功能性变异存在强连锁不平衡, 可能通过调控*EPAS1*的表达参与高原适应[110]. *EPAS1*的适应性变异与海拔呈现强相关性, 在藏族人群中频率高达85%[102]. 且这些变异与多种高原相关疾病的发生风险有关, 例如, 其表达下调有助于藏族人群抵抗CMS(如HAPC), 在肺血管重塑和肺动脉压力调节中发挥重要作用, 降低HAPH的发生风险[7,111]. 对藏族*EPAS1*的进一步调查显示, rs1374749位点以及连锁位点是HAPC的潜在流行因素[112]. *EPAS1*的变异还在藏族人群中表现出较高的生殖适应性, 尤其是在降低自发流产率和提高新生儿出生体重方面, 可能通过影响HIF-2α蛋白活性, 调节母体和胎儿的生理功能, 如红细胞生成、心血管系统和胎盘发育, 从而在高原环境下提高生殖成功率[113,114].

*EGLN1*编码的脯氨酰羟化酶2(PHD2)是细胞氧感知的关键因子, 通过靶向HIF-α亚基促进其降解, 调控机体对低氧的响应. 在藏族人群中, *EGLN1*的错义突变rs186996510频率达53%, 显著高于汉族人群的4%, 且与Hgb和Hb浓度呈负相关[53], 高频错义突变c.[12C>G; 380G>C]通过增强PHD2在缺氧条件下的羟化酶活性, 促进HIF降解, 削弱缺氧诱导的红细胞生成反应, 从而保护藏族人免受HAPC的影响[8]. 此外, 全基因组扫描研究揭示了*EGLN1*基因区域在藏族人群中的显著进化选择信号, 表明该基因在藏族人群适应高海拔环境的过程中受到了强烈的自然选择, 长读长测序技术揭示了藏族人群中的结构变异, 可能通过影响基因调控网络促进高原适应[53,115,116].

除上述核心基因外, 其他一些关键基因的作用也被逐步揭示, 进一步丰富了对高原习服遗传机制的理解(图5). 其中, *PPARα*的变异与藏族人群的低Hb浓度显著相关, 其通过调节脂肪酸代谢和能量产生, 帮助机体在高原低氧环境下更高效地利用能量, 从而促进高原习服[115]. *TGM2*编码的转谷氨酰胺酶-2通过提升红细胞中双磷酸甘油酸变位酶的稳定性, 促进2,3-BPG的生成以帮助红细胞释放氧气, 从而有效提升组织氧合能力[117]. *MCUR1*基因通过调控线粒体钙离子稳态影响红细胞生成, 其在藏族人群中的表达下调有助于避免因Hb浓度过高导致的血液黏稠度增加, 从而帮助藏族人群适应高原环境. 这一机制不仅揭示了古老遗传变异在适应性进化中的“二次觉醒”, 还展示了自然选择通过不同分子途径实现同一功能模块的“模块化趋同”进化, 并创新性地将细胞器互作网络置于自然选择的框架下, 从“基因-细胞器-网络”的三维视角为解密高原适应和人类进化提供了全新思路. ALDH2在小鼠高原反应中发挥重要作用, 其缺乏会加剧高原低氧对小鼠生存率和心脏功能的负面影响, 并阻碍心肌从脂肪酸向葡萄糖的代谢转变, 导致心肌脂肪酸沉积增加, 进而引发脂肪酸运输增强、脂毒性以及线粒体功能障碍[76]. *GCH1*通过调节血中一氧化氮水平对藏族人群的高原适应性起到重要作用, 其变异体在藏族人群中下调表达, 有助于维持SpO_2和心血管功能[118]. 在低氧环境下, PKM2表达增加会加剧VEGF细胞的能量代谢紊乱, 导致乳酸过量产生, 进而触发PKM2的乳酸化修饰, 稳定PKM2并形成前馈环路, 这进一步加剧线粒体损伤和VEGF功能障碍[119]. *MTHFR*基因变异体在藏族人群中频率增加, 其编码的酶参与叶酸代谢, 有助于藏族人群适应高原高紫外线环境, 维持DNA稳定性和细胞功能[120]. 线粒体DNA的多态性(包括*CYTB*, *COX2*, *ND2*, *ATP6*, *ATP8*基因的变异)、含量变化及缺失等变异, 会通过调控线粒体氧化磷酸化效率、电子传递链功能等影响细胞能量代谢, 进而影响机体高原习服能力[121]. 此外, *ND1*核苷酸3394T>C(Y30H)变异作为线粒体DNA多态性的一种, 在宏单倍群M(尤其是M9单倍群)背景下, 能通过维持较高的复合体Ⅰ活性这一与电子传递链功能相关的方式展现适应性优势, 是参与调控高原习服的关键要素[122].

综上, HIF家族和*EGLN1*及*PPARα*等基因通过调控“氧感知-信号转导-代谢重构”核心轴线, 构成了高原习服的分子调控网络: *HIF-1α*主导急性低氧响应, *EPAS1*与*EGLN1*的适应性变异支撑长期适应, 而

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

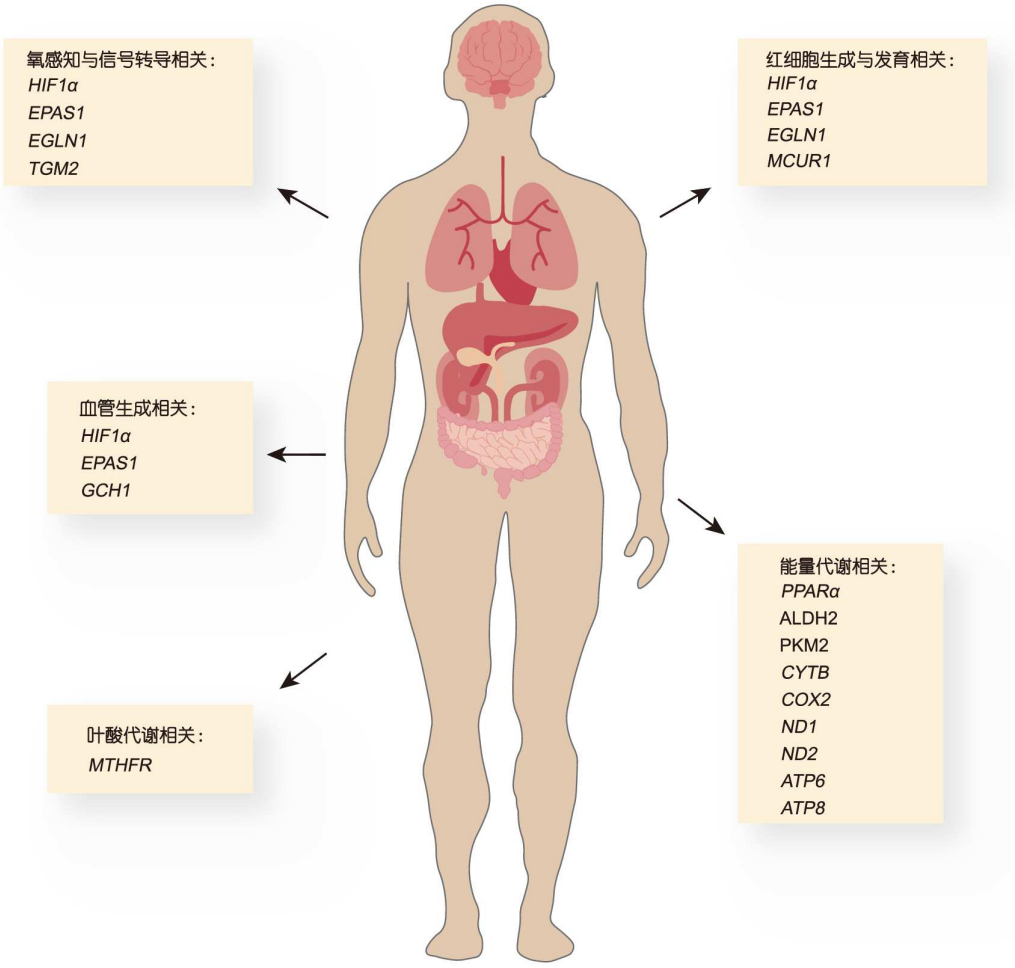


图 5　高原习服生理适应相关基因的功能分类概览
Figure 5　Genes related to physiological adaptation to high altitude

*PPARα*等基因则通过代谢调节、氧释放优化等补充机制协同作用. 这些发现不仅揭示了基因层面“短期习服-长期适应”的动态调控逻辑, 也为解析高原相关疾病的发病机制提供了潜在分子靶点. 未来研究可从三方面深化: 一是探索基因间的协同调控网络, 例如*HIF-1α*与*EGLN1*的反馈平衡如何在不同习服阶段动态切换; 二是结合人群差异, 解析遗传变异与环境因素的交互作用; 三是基于已发现的靶点开发针对性干预手段, 为高原病的预防和治疗提供精准的理论依据和临床策略.

5　急慢性高原病与相关干预策略研究

即刻吸氧和快速下降海拔是目前公认有效的高原病急救措施[123]. 循证指南把吸氧和下降海拔作为中重度急性高原病的首要应急处理策略, 其临床效果明显高于多数药物干预和物理干预, 适用于多数普通人群[124]. 然而, 并非所有高原地区具备即刻吸氧和快速下降海拔条件, 且高原作业人员也很难随时返回平原. 因此, 对于任务驱动的高原作业人群需要药物或者促高原习服的干预. 现有高原病药物长期使用后副作用明显, 目前还缺乏促高原习服能力、预防高原病的干预策略. 为保障并改善高原作业人群的生命健康和作业能力, 上高原前可通过低氧运动促进高原习服; 在高原暴露期间通过药物治疗急慢性高原病; 在高原习服过程中通过光干预稳定节律. 因此, 急慢性高原病的干预策略从传统急救向主动习服转型, 需进一步开发物理(如光/低氧运动)、药物等干预策略以预防或治

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

疗急慢性高原病, 改善高原作业能力, 形成“预防-干预-治疗”的全周期干预策略(图6). 在全周期干预策略中, 非特定任务的普通人群可以在必要时吸氧或快速下降海拔, 必须快速上升海拔的高原作业人员需进行主动习服的干预, 低氧运动和光干预策略适合用于特定任务的高原作业人群, 但其处方的标准化程度仍需高质量研究验证.

上高原前进行高原/低氧预习服, 即暴露于缺氧环境(高原地区或人工低氧舱)以诱导产生生理适应的干预策略, 从而降低高原病发病率并改善高原作业能力. 相较于单独的高原/低氧暴露, Xie等人[125]和Muza等人[126]研究提示, 低氧运动后除了能降低AMS发病率, 还能改善高原作业能力. 低氧运动期间80%~88% SpO_2是改善高原作业能力的推荐缺氧程度[127]. Sharma等人[128]研究表明, 健康平原人暴露于2000~3000 m的SpO_2约为90%~95%, 属于轻度缺氧. 运动增加机体对氧气的需求, 低氧下运动会加重机体缺氧程度. Woorons和Richalet[129]研究发现, 7名没有训练经历的健康男性在2000~3000 m进行中等强度运动期间的SpO_2约在85%, 属于中度缺氧. 此外, 4~6周低氧运动后观察到同等负荷下肌氧饱和度下降幅度减小, 柠檬酸合酶活性升高40%, 线粒体氧化磷酸化效率增强[130]. 还有研究发现, 4周低氧运动通过激活HIF通路使促红细胞生成素提高50%, 红细胞数量增加8%~10%, 从而提高氧运输能力, 而小于4周的低氧运动效果不显著[131]. 据此, 可采用4周2000~3000 m中等运动强度进行低氧运动预习服, 其可作为推荐的运动处方以改善高原作业能力, 但并非统一的处方. 现有研究在低氧剂量、暴露模式、干预周期及结果指标等方面差异仍较大, 导致总体证据存在异质性. 因此在实际低氧运动干预过程中应实时监控SpO_2、心率和运动表现等指标动态调整, 贫血、心血管疾病或者低氧不耐受等人群可能增加不适和损伤风险.

急性高原暴露期间, AMS和高原脑水肿(high-altitude cerebral edema, HACE)的发生与缺氧引发的血容量增加、炎症激活以及血脑屏障破坏密切相关[123], 而HAPE是由肺毛细血管压力异常升高所导致[132]. 治疗AMS和HACE的首选药物为乙酰唑胺[133]和地塞米松[134~137]. 乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂, 通过利尿和增强通气作用以改善机体缺氧状态, 进而缓解AMS症状[138], 其更偏向AMS的早期治疗策略, 适用于必须快速上升或既往AMS史等高风险人群. 但乙酰唑胺常见不良反应包括利尿相关不适等, 需注意脱水与电解质平衡风险, 并在磺胺类过敏或明显肾功能不全者中慎用. 地塞米松则可通过降低血管通透性、抑制炎症通路以减轻AMS及HACE的症状[139], 但长期服用会增加免疫抑制的风险, 因此地塞米松更适合短期、早期的AMS和HACE的治疗. 治疗HAPE的药物包括硝苯地平[88]和磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase inhibitor, PDEI)[140]. 硝苯地平作为钙通道阻滞剂, 通过扩张肺血管床降低肺动脉压[88]. PDEI(如他达拉非或西地那非)则通过抑制cGMP降解, 增强一氧化氮效应扩张肺血管, 同样可有效降低肺动脉压[140]. 然而, 硝苯地平与PDEI常见不良反应包括低血压、头痛、头晕等. 对此, 藏药基于“通行气血”的理论来促进习服, 这可在一定程度上弥补西药的副作用. 传统藏药的五味甘露具有活血化瘀、通经活络的作用. 研究进一步系统采集了经典藏药“五味甘露浴”基源植物, 经调研及鉴定得到总计471个化合物[141~144], 构建“五味甘露浴”基源植物药效物质数据库, 并利用动物和细胞实验验证其具有抗炎症反应、改善肺损伤的效果[145~147].

慢性高原暴露期间, 低氧分压刺激机体代偿性增强携氧能力, 导致红细胞生成增多. 代偿反应过度则发展为HAPC[148]. 其诊断标准是Hb异常升高(女性≥19 g/dL, 男性≥21 g/dL)[38]. HAPC患者的红细胞呈现“浓、黏、聚、凝”的特征, 进而引发微循环障碍、血栓形成及多器官损伤[149]. 汉族人群HAPC发病率超过18%[148]. 西医通过抗凝/抗血小板药物(如低分子肝素)[150]以改善HAPC患者微循环障碍, 但长期使用存在出血风险; 中医认为HAPC的核心病机是“气滞血瘀、阴津耗损”, 通过益气活血、养阴化浊(如消瘀康胶囊、复方丹参颗粒等)从而调节气血阴阳平衡, 改善微循环和组织氧供; 藏药以复方制剂(如二十五味余甘子丸)协同放血降低红细胞压积与血液黏度[151]. 然而, 中医/藏医复方在剂量标准化的研究证据仍相对不足, 需更多研究来明确中医/藏药的效果及其作用机制, 从而实现精准治疗和个性化管理. 近年来研究表明, HAPC发病机制与遗传易感性密切相关, 已知高原世居人群HAPC涉及基因包含*EPAS1*[152], *PPP1R2P1*[153], *PIK3CD*, *COL4A3*[154], *MCUR1*[48]及*CARD14*[149]等. 本团队[112]最近研究发现, *SNX4*基因的rs7618658位点在藏汉HAPC中均表现出显著关联, 提示其可能通过调

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

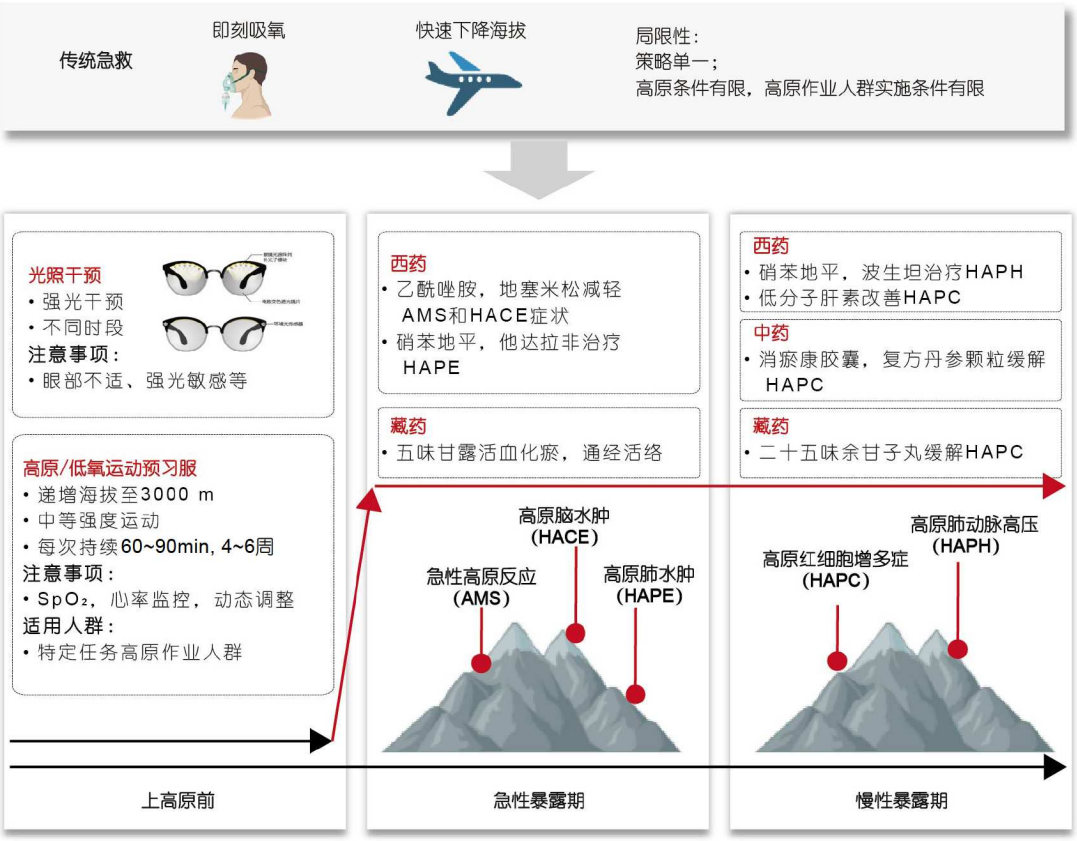


图 6　急慢性高原病干预策略
Figure 6　Intervention strategies for acute and chronic high-altitude diseases

控膜转运蛋白稳态影响红细胞生成. 这些分子机制的发现为开发新型靶向治疗药物提供了理论依据. HAPH是慢性缺氧诱导的肺血管收缩反应异常增强, 肺小动脉中膜平滑肌细胞异常增殖、内膜纤维化及外膜胶原沉积从而使肺血管阻力持续升高, 导致肺动脉平均压异常增高(静息状态下≥25 mmHg)[88], 发病率约6.2%[155]. 氧疗是HAPH常用干预措施, 其可通过减缓低氧血症解除肺血管收缩状态. 血管扩张药物(如硝苯地平和波生坦)可降低轻度至中度肺动脉压升高[156]. 然而, 该类药物并非对所有患者均有效, 对于药物反应不佳或病情危重的患者, 需撤离至低海拔地区以逆转肺血管病理进展[124].

高原与平原地区在经度上的不同会导致时区差异. 因此, 高原习服中一个潜在问题是由于跨时区生活引起的时差综合征. 当乘坐长途航班前往高海拔目的地时, 相关的时差会加剧睡眠困难, 进一步影响高海拔逗留的质量并加剧健康风险. 研究发现, 光是人体昼夜节律系统重要的外部授时因子[157]. 其中, 光照的时间因素, 包括时间点[158]和持续时间[159], 以及节律刺激水平[160]是影响人体昼夜节律相位迁移的重要因素[161], 目前光辅助疗法广泛应用于节律紊乱、时差综合征的调节过程中. 因此进入高原前的光干预预习服可缓解时差反应引起的睡眠紊乱, 进入高原后进行一定时间的强光干预能够稳定昼夜节律. 2012年, Eckle等人[162]发现了光强度和心脏Per2蛋白水平之间的相关性. 将小鼠暴露在强光下, 发现强光暴露对小鼠心脏中昼夜节律蛋白Per2具有强烈诱导作用. 在诱导心肌缺血前进行日光照射也可将肌钙蛋白水平和梗死面积减少50%以上. 以上研究揭示了日光照射能够通过稳定人体昼夜节律, 诱导Per2蛋白的稳定, 间接增强“氧效率”代谢, 进而增强心脏对缺血的抵抗能力, 对于维持健康的心血管系统至关重要. 复旦大学高原健康研究中心针对高原习服人群展开不同时期的光干预研究, 研究结果表明, 强光干预能够有效稳

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

定人体昼夜节律、缓解高原低压低氧环境下的心脏功能下降, 提升习服能力, 是一种潜在有效的新型物理干预方式.

6 展望

高原习服作为机体应对低压、低氧、低温、强辐射等极端环境的多系统动态代偿过程, 其复杂性与个体异质性长期制约着机制解析与精准干预. 传统研究因样本规模小、周期碎片化、系统单一化, 难以揭示全周期(平原期-急性期-慢性期-脱习服期)跨器官协同机制. 表型组学的引入突破了这一瓶颈: 通过基因组至宏观生理参数等多维度数据整合、纵向队列设计及CPA方法, 从遗传、生理、干预等层面首次绘制高原习服动态调控网络.

高原习服作为人类应对低氧环境的动态生理代偿过程, 其系统性解析是突破复杂性状研究瓶颈的关键切入点. 未来研究将以可测、可控的低压低氧环境模拟为基础, 整合多组学技术与人体精密测量系统, 实现对高原习服表型从分子、细胞到整体生理功能的跨尺度动态捕捉, 构建多维度、跨时空的人类复杂表型全景图谱. 依托我国独特的多民族遗传资源优势, 可深度解析遗传-环境互作对高原习服表型分化的驱动机制, 并厘清高原“习服”(短期可逆适应)与“适应”(长期遗传进化)在生物学通路上的异同. 同时, 聚焦低压低氧对灵长类胚胎早期发育的调控机制, 将揭示生命初期器官形成的适应性编程规律, 为高原疾病防控与特殊环境医学提供理论支撑. 通过牵头“国际人类表型组计划”, 我国有望建成全球人类复杂性状研究的学术高地, 推动高原医学、精准健康及进化生物学领域的原始创新, 最终实现从表型关联到因果机制的跃迁, 引领生命健康科学的范式变革.

参考文献

1 Ge R L. High Altitude Medicine (in Chinese). 2nd ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2020 [格日力. 高原医学. 2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2020]
2 Garrido E, Botella de Maglia J, Castillo O. Acute, subacute and chronic mountain sickness. Rev Clin Esp, 2021, 221: 481–490
3 West J B. The physiologic basis of high-altitude diseases. Ann Intern Med, 2004, 141: 789–800
4 Li Y, Ma Y, Wang K, et al. Using composite phenotypes to reveal hidden physiological heterogeneity in high-altitude acclimatization in a Chinese Han longitudinal cohort. Phenomics, 2021, 1: 3–14
5 Li Y, Hao M, Hu Z, et al. The composite phenotype analysis identifies potential concerted responses of physiological systems to high altitude exposure. Natl Sci Rev, 2023, 10: nwad053
6 Ryan B J, Wachsmuth N B, Schmidt W F, et al. AltitudeOmics: rapid hemoglobin mass alterations with early acclimatization to and de-acclimatization from 5260 m in healthy humans. PLoS One, 2014, 9: e108788
7 Peng Y, Cui C, He Y, et al. Down-regulation of *EPAS1* transcription and genetic adaptation of Tibetans to high-altitude hypoxia. Mol Biol Evol, 2017, 34: 818–830
8 Lorenzo F R, Huff C, Myllymäki M, et al. A genetic mechanism for Tibetan high-altitude adaptation. Nat Genet, 2014, 46: 951–956
9 Xin J, Zhang H, He Y, et al. Chromatin accessibility landscape and regulatory network of high-altitude hypoxia adaptation. Nat Commun, 2020, 11: 4928
10 Luks A M, McIntosh S E, Grissom C K, et al. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. Wilderness Environ Med, 2014, 25: S4–S14
11 Maggiorini M, Brunner-La Rocca H P, Peth S, et al. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema. Ann Intern Med, 2006, 145: 497–506
12 Gertsch J H, Lipman G S, Holck P S, et al. Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT). Wilderness Environ Med, 2010, 21: 236–243
13 Tsai T Y, Wang S H, Lee Y K, et al. Ginkgo biloba extract for prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open, 2018, 8: e022005

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

14 Jin L. Welcome to the *Phenomics* journal. Phenomics, 2021, 1: 1–2

15 Kitano H. Computational systems biology. Nature, 2002, 420: 206–210

16 Freimer N, Sabatti C. The Human Phenome Project. Nat Genet, 2003, 34: 15–21

17 Oetting W S, Robinson P N, Greenblatt M S, et al. Getting ready for the Human Phenome Project: the 2012 forum of the human variome project. Hum Mutat, 2013, 34: 661–666

18 West J B. American Medical Research Expedition, to Everest, 1981. Physiologist, 1982, 25: 36–38

19 West J B. Human physiology at extreme altitudes on mount Everest. Science, 1984, 223: 784–788

20 Wagner P D. Operation Everest II. High Alt Med Biol, 2010, 11: 111–119

21 Reeves J T, Houston C S, Sutton J R. Operation Everest II: resistance and susceptibility to chronic hypoxia in man. J R Soc Med, 1989, 82: 513–514

22 Subudhi A W, Bourdillon N, Bucher J, et al. AltitudeOmics: the integrative physiology of human acclimatization to hypobaric hypoxia and its retention upon reascent. PLoS One, 2014, 9: e92191

23 Fan J L, Subudhi A W, Evero O, et al. AltitudeOmics: enhanced cerebrovascular reactivity and ventilatory response to CO_2 with high-altitude acclimatization and reexposure. J Appl Physiol, 2014, 116: 911–918

24 Petrassi F A, Davis J T, Beasley K M, et al. AltitudeOmics: effect of reduced barometric pressure on detection of intrapulmonary shunt, pulmonary gas exchange efficiency, and total pulmonary resistance. J Appl Physiol, 2018, 124: 1363–1376

25 Bourdillon N, Yazdani S, Vesin J M, et al. AltitudeOmics: spontaneous baroreflex sensitivity during acclimatization to 5,260 m: a comparison of methods. Front Physiol, 2019, 10: 1505

26 D'Alessandro A, Nemkov T, Sun K, et al. AltitudeOmics: red blood cell metabolic adaptation to high altitude hypoxia. J Proteome Res, 2016, 15: 3883–3895

27 Bourdillon N, Subudhi A W, Fan J L, et al. AltitudeOmics: effects of 16 days acclimatization to hypobaric hypoxia on muscle oxygen extraction during incremental exercise. J Appl Physiol, 2023, 135: 823–832

28 Chicco A J, Le C H, Gnaiger E, et al. Adaptive remodeling of skeletal muscle energy metabolism in high-altitude hypoxia: lessons from AltitudeOmics. J Biol Chem, 2018, 293: 6659–6671

29 Liang M, Hao M, Li Y, et al. Screening of differentially expressed genes and methylation sites in human after entering high altitude based on time series (in Chinese). Genomics Appl Biol, 2021, 40: 3765–3775 [梁萌, 郝萌, 李轶, 等. 基于时间序列筛选人进入高原后的差异基因和差异甲基化位点. 基因组学与应用生物学, 2021, 40: 3765–3775]

30 Tymko M M, Hoiland R L, Tremblay J C, et al. The 2018 Global Research Expedition on Altitude Related Chronic Health (Global REACH) to Cerro de Pasco, Peru: an experimental overview. Exp Physiol, 2021, 106: 86–103

31 Tremblay J C, Hoiland R L, Howe C A, et al. Global REACH 2018. Hypertension, 2019, 73: 1327–1335

32 DeSouza N M, Brewster L M, Bain A R, et al. Global REACH 2018: influence of excessive erythrocytosis on coagulation and fibrinolytic factors in Andean highlanders. Exp Physiol, 2021, 106: 1335–1342

33 Wu T Y, Wang Z W, Li C H. Analysis of 22 cases of adult high altitude heart disease (in Chinese). Chin J Intern Med, 1965, 13: 700–702 [吴天一, 王祖慰, 李春华. 成人高原性心脏病22例分析. 中华内科杂志, 1965, 13: 700–702]

34 Wu T Y, Zhang Q, Li G L, et al. Investigation on influencing factors of high altitude polycythemia (in Chinese). Chin J Hematol, 1987, 8: 336–339 [吴天一, 张琪, 李贵兰, 等. 高原红细胞增多症发病影响因素的探讨. 中华血液学杂志, 1987, 8: 336–339]

35 Wu T, Wang X, Wei C, et al. Hemoglobin levels in Qinghai-Tibetan: different effects of gender for Tibetans vs. Han. J Appl Physiol, 2005, 98: 598–604

36 Ge R L, Matsuzawa Y, Takeoka M, et al. Low pulmonary diffusing capacity in subjects with acute mountain sickness. Chest, 1997, 111: 58–64

37 Hanaoka M, Tanaka M, Ge R L, et al. Hypoxia-induced pulmonary blood redistribution in subjects with a history of high-altitude pulmonary edema. Circulation, 2000, 101: 1418–1422

38 León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves J T, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. High Alt Med Biol, 2005, 6: 147–157

39 Li X, Tao F, Pei T, et al. Population level determinants of acute mountain sickness among young men: a retrospective study. BMC Public Health, 2011, 11: 740

40 Liu C, Liu B, Liu L, et al. Arachidonic acid metabolism pathway is not only dominant in metabolic modulation but associated with phenotypic

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

variation after acute hypoxia exposure. Front Physiol, 2018, 9: 236
41 Liu B, Xu G, Sun B, et al. Clinical and biochemical indices of people with high-altitude experience linked to acute mountain sickness. Travel Med Infect Dis, 2023, 51: 102506
42 Jia Z, Zhao X, Liu X, et al. Impacts of the Plateau environment on the gut microbiota and blood clinical indexes in Han and Tibetan individuals. mSystems, 2020, 5: 10.1128/msystems.00660-19
43 Yang J, Jia Z, Song X, et al. Proteomic and clinical biomarkers for acute mountain sickness in a longitudinal cohort. Commun Biol, 2022, 5: 548
44 Han Y, Liu X, Jia Q, et al. Longitudinal multi-omics analysis uncovers the altered landscape of gut microbiota and plasma metabolome in response to high altitude. Microbiome, 2024, 12: 70
45 Su Q, Zhuang D H, Li Y C, et al. Gut microbiota contributes to high-altitude hypoxia acclimatization of human populations. Genome Biol, 2024, 25: 232
46 Su Q, Li Y C, Zhuang D H, et al. Rewiring of uric acid metabolism in the intestine promotes high-altitude hypoxia adaptation in humans. Mol Biol Evol, 2024, 41: msae233
47 Quan C, Li Y, Liu X, et al. Characterization of structural variation in Tibetans reveals new evidence of high-altitude adaptation and introgression. Genome Biol, 2021, 22: 159
48 Ping J, Liu X, Lu Y, et al. A highland-adaptation variant near *MCUR1* reduces its transcription and attenuates erythrogenesis in Tibetans. Cell Genomics, 2025, 5: 100782
49 He Y, Zheng W, Guo Y, et al. Deep phenotyping of 11,880 highlanders reveals novel adaptive traits in native Tibetans. iScience, 2023, 26: 107677
50 Yue T, Guo Y, Qi X, et al. Sex-biased regulatory changes in the placenta of native highlanders contribute to adaptive fetal development. eLife, 2024, 12: RP89004
51 Wu Y, Jin Y, Deng L, et al. Long-term high-altitude exposure, accelerated aging, and multidimensional aging-related changes. JAMA Netw Open, 2025, 8: e259960
52 Xu S, Yin X, Li S, et al. Genomic dissection of population substructure of Han Chinese and its implication in association studies. Am J Hum Genet, 2009, 85: 762–774
53 Xu S, Li S, Yang Y, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in Tibetans. Mol Biol Evol, 2011, 28: 1003–1011
54 Peng Q, Basang Z, Cui C, et al. Physiological responses and evaluation of effects of BMI, smoking and drinking in high altitude acclimatization: a cohort study in Chinese Han young males. PLoS One, 2013, 8: e79346
55 Yu J J, Moya E A, Cheng H, et al. Improved oxygen saturation and acclimatization with bacteriotherapy at high altitude. iScience, 2025, 28: 112053
56 Dünnwald T, Kienast R, Niederseer D, et al. The use of pulse oximetry in the assessment of acclimatization to high altitude. Sensors, 2021, 21: 1263
57 Schmidt W, Prommer N. The optimised CO-rebreathing method: a new tool to determine total haemoglobin mass routinely. Eur J Appl Physiol, 2005, 95: 486–495
58 Zhang W, Feng J, Liu W, et al. Investigating sea-level brain predictors for acute mountain sickness: a multimodal MRI study before and after high-altitude exposure. AJNR Am J Neuroradiol, 2024, 45: 809–818
59 Wu Y, Zhou S, Li Y, et al. Remote ischemic preconditioning improves spatial memory and sleep of young males during acute high-altitude exposure. Travel Med Infect Dis, 2023, 53: 102576
60 Sutton J R, Reeves J T, Wagner P D, et al. Operation Everest II: oxygen transport during exercise at extreme simulated altitude. J Appl Physiol, 1988, 64: 1309–1321
61 Rao M, Li J, Qin J, et al. Left ventricular function during acute high-altitude exposure in a large group of healthy young Chinese men. PLoS One, 2015, 10: e0116936
62 Maufrais C, Rupp T, Bouzat P, et al. Heart mechanics at high altitude: 6 days on the top of Europe. Eur Heart J Cardiovasc Imag, 2017, 18: 1369–1377
63 Yang Y, Liu C, Yu S, et al. Pulmonary function tests at low altitude predict pulmonary pressure response to short-term high altitude exposure. Respir Physiol Neurobiol, 2020, 282: 103534
64 Smith Z M, Krizay E, Guo J, et al. Sustained high-altitude hypoxia increases cerebral oxygen metabolism. J Appl Physiol, 2013, 114: 11–18

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

65 Xie Y, Yang D, Huang A S, et al. Retinal microvasculature is a potential biomarker for acute mountain sickness. Sci China Life Sci, 2023, 66: 1290–1302

66 Han J, Gao J, Ma Y, et al. Distinct immune cell profiles associated with high-altitude hypoxia and severe acute mountain sickness. J Physiol, 2025, doi: 10.1113/JP288584

67 Yin X, Li Y, Ma Y, et al. Thickened retinal nerve fiber layers associated with high-altitude headache. Front Physiol, 2022, 13: 864222

68 Childebayeva A, Harman T, Weinstein J, et al. Genome-wide DNA methylation changes associated with high-altitude acclimatization during an Everest base camp trek. Front Physiol, 2021, 12: 660906

69 Lin Z, Lu Y, Yu G, et al. Genome-wide DNA methylation landscape of four Chinese populations and epigenetic variation linked to Tibetan high-altitude adaptation. Sci China Life Sci, 2023, 66: 2354–2369

70 Alam P, Agarwal G, Kumar R, et al. Susceptibility to high-altitude pulmonary edema is associated with circulating miRNA levels under hypobaric hypoxia conditions. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 319: L360–L368

71 Basang Z, Zhang S, Yang L, et al. Correlation of DNA methylation patterns to the phenotypic features of Tibetan elite alpinists in extreme hypoxia. J Genet Genomics, 2021, 48: 928–935

72 Zhang S, Yang L, Duoji Z, et al. DNA methylation changes and phenotypic adaptations induced repeated extreme altitude exposure at 8848 meters. Int J Mol Sci, 2024, 25: 12652

73 Zhang S, Xiao K, He X, et al. A novel efficient algorithm for common variants genotyping from low-coverage sequencing data. Comput Struct Biotechnol Rep, 2025, 2: 100046

74 Zhang S, Hu X, Sun M, et al. Potential role of hypobaric hypoxia environment in treating pan-cancer. Sci Rep, 2025, 15: 12942

75 Liao W T, Liu B, Chen J, et al. Metabolite modulation in human plasma in the early phase of acclimatization to hypobaric hypoxia. Sci Rep, 2016, 6: 22589

76 Gao R, Yang K, Le S, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 serves as a key cardiometabolic adaptation regulator in response to plateau hypoxia in mice. Transl Res, 2024, 267: 25–38

77 Liu Y, Li Z, Zhang C, et al. A human skin microbiome reference catalog and the skin microbial landscape of plateau adults. iMetaOmics, 2025, 2: e70000

78 Seiler T, Nakas C T, Brill A K, et al. Do cardiopulmonary exercise tests predict summit success and acute mountain sickness? A prospective observational field study at extreme altitude. Br J Sports Med, 2023, 57: 906–913

79 Croughs M, Nyakunga G B, Sakita F M, et al. Incidence and predictors of severe altitude illness symptoms in Mt. Kilimanjaro hikers: a prospective cohort study. J Travel Med, 2022, 29: taac044

80 Aldashev A A, Sarybaev A S, Sydykov A S, et al. Characterization of high-altitude pulmonary hypertension in the Kyrgyz: association with angiotensin-converting enzyme genotype. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 1396–1402

81 Latshang T D, Furian M, Aeschbacher S S, et al. Association between sleep apnoea and pulmonary hypertension in Kyrgyz highlanders. Eur Respir J, 2017, 49: 1601530

82 Chen Y, Zhang X, Ye Q, et al. Machine learning-based prediction model for myocardial ischemia under high altitude exposure: a cohort study. Sci Rep, 2024, 14: 686

83 Ainslie P N, Subudhi A W. Cerebral blood flow at high altitude. High Alt Med Biol, 2014, 15: 133–140

84 Simpson L L, Stembridge M, Siebenmann C, et al. Mechanisms underpinning sympathoexcitation in hypoxia. J Physiol, 2024, 602: 5485–5503

85 Tian J, Liu C, Yang Y, et al. Effects of baseline heart rate at sea level on cardiac responses to high-altitude exposure. Int J Cardiovasc Imag, 2020, 36: 799–810

86 Browning K N, Travagli R A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. Compr Physiol, 2014, 4: 1339–1368

87 Frost S, Pham K, Puvvula N, et al. Changes in hypoxic and hypercapnic ventilatory responses at high altitude measured using rebreathing methods. J Appl Physiol, 2024, 137: 364–373

88 Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18: 1692

89 Luks A M, Johnson R J, Swenson E R. Chronic kidney disease at high altitude. J Am Soc Nephrol, 2008, 19: 2262–2271

90 Haase V H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev, 2013, 27: 41–53

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

91 Talbot N P, Lakhal S, Smith T G, et al. Regulation of hepcidin expression at high altitude. Blood, 2012, 119: 857–860
92 Luks A M, Hackett P H. Medical conditions and high-altitude travel. N Engl J Med, 2022, 386: 364–373
93 Liu W, Zhang X, Liu J, et al. An erythroid-biased FOS^{hi} hematopoietic multipotent progenitor subpopulation contributes to adaptation to chronic hypoxia. Cell Stem Cell, 2025, 32: 935–951.e7
94 Richalet J P, Hermand E, Lhuissier F J. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. Nat Rev Cardiol, 2024, 21: 75–88
95 Riley C J, Gavin M. Physiological changes to the cardiovascular system at high altitude and its effects on cardiovascular disease. High Alt Med Biol, 2017, 18: 102–113
96 Wang K, Zhang M, Li Y, et al. Physiological, hematological and biochemical factors associated with high-altitude headache in young Chinese males following acute exposure at 3700 m. J Headache Pain, 2018, 19: 59
97 Knops Z F, Maintz J B A, Viergever M A, et al. Normalized mutual information based registration using k-means clustering and shading correction. Med Image Anal, 2006, 10: 432–439
98 Lee Y J, Lee H R, Shim J Y, et al. Relationship between white blood cell count and nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis, 2010, 42: 888–894
99 Cheviron Z A, Brumfield R T. Genomic insights into adaptation to high-altitude environments. Heredity, 2012, 108: 354–361
100 Beall C M. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 8655–8660
101 Wang P, Zhang X P, Liu F, et al. Progressive deactivation of hydroxylases controls hypoxia-inducible factor-1α-coordinated cellular adaptation to graded hypoxia. Research, 2025, 8: 0651
102 Deng L, Zhang C, Yuan K, et al. Prioritizing natural-selection signals from the deep-sequencing genomic data suggests multi-variant adaptation in Tibetan highlanders. Natl Sci Rev, 2019, 6: 1201–1222
103 Bakleh M Z, Al Haj Zen A. The distinct role of HIF-1α and HIF-2α in hypoxia and angiogenesis. Cells, 2025, 14: 673
104 Bae T, Hallis S P, Kwak M K. Hypoxia, oxidative stress, and the interplay of HIFs and NRF2 signaling in cancer. Exp Mol Med, 2024, 56: 501–514
105 Wei Y, Sun D, Wu F, et al. Mitochondrial retrograde signaling initiates HIF-1α/BNIP3/NIX-mediated mitophagy in Tibetan high-altitude adaptation. Cell Death Discov, 2026, 12: 81
106 Zhao Y, Xiong W, Li C, et al. Hypoxia-induced signaling in the cardiovascular system: pathogenesis and therapeutic targets. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 431
107 Mallet R T, Burtscher J, Pialoux V, et al. Molecular mechanisms of high-altitude acclimatization. Int J Mol Sci, 2023, 24: 1698
108 Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. Science, 2010, 329: 75–78
109 Basang Z, Wang B, Li L, et al. HIF2A variants were associated with different levels of high-altitude hypoxia among native Tibetans. PLoS One, 2015, 10: e0137956
110 Lou H, Lu Y, Lu D, et al. A 3.4-kb copy-number deletion near *EPAS1* is significantly enriched in high-altitude Tibetans but absent from the denisovan sequence. Am J Hum Genet, 2015, 97: 54–66
111 Beall C M, Cavalleri G L, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 11459–11464
112 Basang Z, Zhang S, Ke X, et al. Differences in pathogenetic mechanism between Tibetan and Han high-altitude polycythemia based on a whole genome-wide association study. Phenomics, 2025, 5: 169–182
113 He Y, Guo Y, Zheng W, et al. Polygenic adaptation leads to a higher reproductive fitness of native Tibetans at high altitude. Curr Biol, 2023, 33: 4037–4051.e5
114 Xu X H, Huang X W, Qun L, et al. Two functional loci in the promoter of *EPAS1* gene involved in high-altitude adaptation of Tibetans. Sci Rep, 2014, 4: 7465
115 Simonson T S, Yang Y, Huff C D, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Xizang. Science, 2010, 329: 72–75
116 Shi J, Jia Z, Sun J, et al. Structural variants involved in high-altitude adaptation detected using single-molecule long-read sequencing. Nat Commun, 2023, 14: 8282
117 Xu P, Chen C, Zhang Y, et al. Erythrocyte transglutaminase-2 combats hypoxia and chronic kidney disease by promoting oxygen delivery and carnitine homeostasis. Cell Metab, 2022, 34: 299–316.e6
118 Guo Y, Zheng W, Yue T, et al. GCH1 contributes to high-altitude adaptation in Tibetans by regulating blood nitric oxide. J Genet Genomics,

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

2026, 53: 97–109
119 Zhang Y, Wang J, He M, et al. Hypobaric hypoxia-driven energy metabolism disturbance facilitates vascular endothelial dysfunction. Redox Biol, 2025, 84: 103675
120 Yang J, Jin Z B, Chen J, et al. Genetic signatures of high-altitude adaptation in Tibetans. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114: 4189–4194
121 Luo Y, Yang X, Gao Y. Mitochondrial DNA response to high altitude: a new perspective on high-altitude adaptation. Mitochondrial DNA, 2013, 24: 313–319
122 Ji F, Sharpley M S, Derbeneva O, et al. Mitochondrial DNA variant associated with Leber hereditary optic neuropathy and high-altitude Tibetans. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 7391–7396
123 Gatterer H, Villafuerte F C, Ulrich S, et al. Altitude illnesses. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10: 43
124 Luks A M, Beidleman B A, Freer L, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of acute altitude illness: 2024 update. Wilderness Environ Med, 2024, 35: 2S–19S
125 Xie J, Xie S, Zhong Z, et al. Hypoxic preacclimatization combining intermittent hypoxia exposure with physical exercise significantly promotes the tolerance to acute hypoxia. Front Physiol, 2024, 15: 1367642
126 Muza S R, Beidleman B A, Fulco C S. Altitude preexposure recommendations for inducing acclimatization. High Alt Med Biol, 2010, 11: 87–92
127 Dini M Z, Rakhmatsyah A, Wardana A A. Detection of oxygen levels (SpO_2) and heart rate using a pulse oximeter for classification of hypoxemia based on fuzzy logic. Jurnal Ilmiah Teknik Elektro Komputer dan Informatika, 2022, 8: 17
128 Sharma P, Mohanty S, Ahmad Y. A study of survival strategies for improving acclimatization of lowlanders at high-altitude. Heliyon, 2023, 9: e14929
129 Woorons X, Richalet J P. Modelling the relationships between arterial oxygen saturation, exercise intensity and the level of aerobic performance in acute hypoxia. Eur J Appl Physiol, 2021, 121: 1993–2003
130 Zhao Y C, Guo W, Gao B H. Hypoxic training upregulates mitochondrial turnover and angiogenesis of skeletal muscle in mice. Life Sci, 2022, 291: 119340
131 Sinex J A, Chapman R F. Hypoxic training methods for improving endurance exercise performance. J Sport Health Sci, 2015, 4: 325–332
132 El Alam S, Pena E, Aguilera D, et al. Inflammation in pulmonary hypertension and Edema induced by hypobaric hypoxia exposure. Int J Mol Sci, 2022, 23: 12656
133 Grissom C K, Roach R C, Sarnquist F H, et al. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: clinical efficacy and effect on gas exchange. Ann Intern Med, 1992, 116: 461–465
134 Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriemler S, et al. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. BMJ, 1987, 294: 1380–1382
135 Hackett P H, Roach R C, Wood R A, et al. Dexamethasone for prevention and treatment of acute mountain sickness. Aviat Space Environ Med, 1988, 59: 950–954
136 Levine B D, Yoshimura K, Kobayashi T, et al. Dexamethasone in the treatment of acute mountain sickness. N Engl J Med, 1989, 321: 1707–1713
137 Pollard A J, Niermeyer S, Barry P, et al. Children at high altitude: an international consensus statement by an ad hoc committee of the International Society for Mountain Medicine, March 12, 2001. High Alt Med Biol, 2001, 2: 389–403
138 Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. N Engl J Med, 2022, 387: 1185–1195
139 Swenson E R. Pharmacology of acute mountain sickness: old drugs and newer thinking. J Appl Physiol, 2016, 120: 204–215
140 Luks A M, Auerbach P S, Freer L, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2019 update. Wilderness Environ Med, 2019, 30: S3
141 He W J, De J, Cairang N J, et al. Determination of ephedrine content in Tibetan medicine *Ephedra* and its application in species classification (in Chinese). Plateau Sci Res, 2019, 3: 78–84 [何文佳, 德吉, 才让南加, 等. 藏药麻黄中麻黄碱含量测定及物种分类上的应用. 高原科学研究, 2019, 3: 78–84]
142 Zhang J, Deji, Zhu M X, et al. Analysis of volatile components in branches, leaves and fruits of six *Juniperus* species (in Chinese). Chin Tradit Patent Med, 2019, 41: 1172–1176 [张姣, 德吉, 朱孟夏, 等. 刺柏属6种植物枝叶和果实中挥发性成分分析. 中成药, 2019, 41: 1172–1176]

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

143 De J, Lu Y, Ling L, et al. Essential oil composition and bioactivities of *Waldheimia glabra* (Asteraceae) from Qinghai-Tibetan Plateau. Molecules, 2017, 22: 460
144 Xia L, Deji L, Zhu M, et al. *Juniperus pingii* var. *wilsonii* acidic polysaccharide: extraction, characterization and anticomplement activity. Carbohydr Polym, 2020, 231: 115728
145 Fu Z, Xia L, De J, et al. Beneficial effects on H1N1-induced acute lung injury and structure characterization of anti-complementary acidic polysaccharides from *Juniperus pingii* var. *wilsonii*. Int J Biol Macromol, 2019, 129: 246–253
146 Yang Y T, De J, Fu Z L, et al. Molecular identification based on chloroplast sequences and anti-complementary activity comparison of *Juniperus* samples from the Qinghai-Tibetan Plateau. Planta Med, 2020, 86: 1176–1184
147 Zhu M, Ling L, De J, et al. Volatile composition of *Juniperus pingii* var. *wilsonii* and its inhibitory effect on nitric oxide production of macrophage cells. J Essent Oil Bear Plants, 2018, 21: 848–858
148 Jiang C, Chen J, Liu F, et al. Chronic mountain sickness in Chinese Han males who migrated to the Qinghai-Tibetan Plateau: application and evaluation of diagnostic criteria for chronic mountain sickness. BMC Public Health, 2014, 14: 1–11
149 Chen Y, Jiang C, Luo Y, et al. Interaction of CARD14, SENP1 and VEGFA polymorphisms on susceptibility to high altitude polycythemia in the Han Chinese population at the Qinghai-Tibetan Plateau. Blood Cells Mol Dis, 2016, 57: 13–22
150 Ying Z H, Ying Y G, Bian H P, et al. Clinical analysis of low molecular weight heparin in the treatment of 30 cases of high altitude polycythemia (in Chinese). J Clin Res, 2012, 29: 1234–1236 [应佐华, 应佑国, 边惠萍, 等. 低分子肝素治疗高原红细胞增多症30例临床分析. 医学临床研究, 2012, 29: 1234–1236]
151 Wu S Q, Li K Z. Research progress on high altitude polycythemia (in Chinese). Adv Clin Med, 2023, 13: 3241–3245 [吴胜钦, 李坤正. 高原红细胞增多症的研究进展. 临床医学进展, 2023, 13: 3241–3245]
152 Chen Y, Jiang C, Luo Y, et al. An EPAS1 haplotype is associated with high altitude polycythemia in male Han Chinese at the Qinghai-Tibetan Plateau. Wilderness Environ Med, 2014, 25: 392–400
153 Gesang L, Gusang L, Dawa C, et al. Whole-genome sequencing identifies the egl nine homologue 3 (egln3/phd3) and protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 2 (PPP1R2P1) associated with high-altitude polycythemia in Tibetans at high altitude. Dis Markers, 2019, 2019: 1–8
154 Fan X, Ma L, Zhang Z, et al. Associations of high-altitude polycythemia with polymorphisms in PIK3CD and COL4A3 in Tibetan populations. Hum Genomics, 2018, 12: 37
155 Pullamsetti S S, Savai R, Seeger W, et al. Translational advances in the field of pulmonary hypertension. From cancer biology to new pulmonary arterial hypertension therapeutics. Targeting cell growth and proliferation signaling hubs. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195: 425–437
156 Kojonazarov B, Isakova J, Imanov B, et al. Bosentan reduces pulmonary artery pressure in high altitude residents. High Alt Med Biol, 2012, 13: 217–223
157 Husse J, Eichele G, Oster H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: light can control peripheral clocks independently of the SCN clock. BioEssays, 2015, 37: 1119–1128
158 Minors D S, Waterhouse J M, Wirz-Justice A. A human phase-response curve to light. Neurosci Lett, 1991, 133: 36–40
159 Chang A, Santhi N, St Hilaire M, et al. Human responses to bright light of different durations. J Physiol, 2012, 590: 3103–3112
160 Dewan K, Benloucif S, Reid K, et al. Light-induced changes of the circadian clock of humans: increasing duration is more effective than increasing light intensity. Sleep, 2011, 34: 593–599
161 Hou D, Lin C, Lin Y. Diurnal circadian lighting accumulation model: a predictor of the human circadian phase shift phenotype. Phenomics, 2022, 2: 50–63
162 Eckle T, Hartmann K, Bonney S, et al. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia. Nat Med, 2012, 18: 774–782

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336

Phenotypic study on human high-altitude acclimatization

WANG JiuCun & JIN Li*

School of Life Sciences, High Altitude Health Center, Fudan University, Shanghai 200433, China
** Corresponding author, E-mail: lijin@fudan.edu.cn*

High-altitude acclimatization is a compensatory process, through which the human body adapts to high-altitude environments. Such environments are characterized by hypobaric hypoxia, low temperatures and intense UV radiation. High-altitude acclimatization is very heterogenous. Between 10%–85% of travelers to high altitude may experience symptoms of acute high-altitude illness. Traditional research, often constrained by limited sample sizes, single-system focus and fragmented study periods, has been insufficient to elucidate the coordinated, cross-system mechanisms underlying acclimatization. Phenomics, through the integration of multi-scale phenotypes and multi-omics data, offers a novel approach for deciphering these mechanisms. This study systematically reviews recent advances in the phenomics of high-altitude acclimatization. (i) Cohort development: international studies (e.g., Operation Everest II, AltitudeOmics) have provided initial explorations of physiological responses to altitude. The team of Fudan University established a comprehensive longitudinal cohort of over 1000 individuals, collecting 16 categories of phenotypes ranging from macroscopic physiological parameters to microscopic omics. This enabled the mapping of the dynamic trajectory of acclimatization. (ii) Methodological innovations: the composite phenotype analysis (CPA) algorithm integrated 33 physiological indicators, identifying 9 functional modules (e.g., circulation, hematopoiesis). This revealed synergistic regulation between the circulatory system and immune/renal function during the acute phase of high-altitude acclimatization. Multi-omics technologies identified new genes (e.g., *EPAS1*, *EGLN1*) regulating oxygen metabolism via the HIF pathway. Notably, variants of *EPAS1* are common in Tibetans and reduce the risk of high-altitude illness via reducing hemoglobin concentration. (iii) New intervention strategies: light intervention can stabilize circadian rhythms and enhance cardiac hypoxia tolerance. Moderate-intensity pre-acclimatization can improve oxygen transport capacity. Pharmacological interventions (e.g., acetazolamide, the Tibetan herbal medicine Wuweiganlu) and targeted therapies (e.g., modulating erythropoiesis via the *SNX4* gene) demonstrate therapeutic potential in both acute and chronic mountain sickness. Despite these advances, challenges remain. Our cohort represents a limited part of the population; the mechanisms of the acclimatization processes are still incompletely resolved; and targeted therapies are still in early developmental stages. Future research needs to establish ultra-large-scale, multi-ethnic cohorts, integrating spatiotemporal multi-omics and organoid models, to build a “genetic typing-multimodal prediction-precision-intervention” framework. This will enable proactive prevention and control in high-altitude medicine.

high-altitude acclimatization, phenomics, composite phenotype, intervention strategies

doi: 10.1360/SSV-2025-0336

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0336