DOI:10.16016/j.2097-0927.202312056

丁酸钠对低氧寒冷暴露大鼠的保护效应研究

郭晓玉[1,3],谭小玲[2,3],崔 琪[2,3],谢宏晨[2,3],黄榆杰[2,3],孟祥琼[2,3],蒋雯俊[2,3],丁 宇[2,3],荆海霞[1] 810016 西宁,青海大学农牧学院动物医学系[1];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)高原军事医学系寒区医学教研室[2],极端环境医学教育部重点实验室[3]

[摘要] **目的** 探究丁酸钠对低氧寒冷暴露下大鼠的保护作用及其机制。**方法** 7~8周、体质量240~260 g雄性SD大鼠随机分为:常氧常温生理盐水对照(normoxia normothermia saline control, NNC, $n=10$)组、常氧常温丁酸钠(normoxia normothermia sodium butyrate, NNB, $n=10$)组、低氧寒冷生理盐水对照(hypoxia cold saline control, HCC, $n=19$)组和低氧寒冷丁酸钠(hypoxia cold sodium butyrate, HCB, $n=19$)组。NNB、HCB组的灌胃剂量为200 mg/kg,NNC、HCC组的灌胃剂量为5 mL/kg。①连续灌胃7 d后,HCC、HCB组大鼠置于低压低氧舱内模拟海拔5 000 m、温度8 ℃暴露7 d,取腹主动脉血进行血气、血常规和血清生化指标检测,ELISA测定血清炎症因子和内分泌激素。NNC、NNB组大鼠在舱外同时喂养,7 d后进行指标检测,评价丁酸对机体的保护效应($n=10$)。②监测HCC、HCB组大鼠核心体温,评价丁酸对低氧寒冷暴露大鼠的体热平衡($n=3$)。③检测低氧寒冷暴露前后HCC、HCB大鼠的低氧(平原低氧箱,11% O_2)运动耐力,评价耐缺氧能力($n=6$)。**结果** 与NNC组比较,HCC组大鼠动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO_2)、动脉血氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO_2)、IL-4、内分泌激素雌二醇(estradiol,E_2)、皮质醇(cortisol,F)、核心体温以及低氧暴露下的运动时长显著降低($P<0.05$);而红细胞数目(red blood cell,RBC)、血红蛋白浓度(haemoglobin,HGB)、红细胞压积(hematocrit,HCT)、血清心肌钙蛋白(cardiac troponin,CRDAC-T)、尿酸(uric acid,UA)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、总胆固醇(total cholesterol, TCH)和低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)、IL-6以及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与HCC组比较,HCB组大鼠动脉SaO_2、PaO_2、IL-4、E_2、F、促肾上皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone,CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)显著升高($P<0.05$),低氧暴露下的运动时长显著增加($P<0.05$);而RBC、HGB、HCT、CRDAC-T、UA、ALT、TCH、LDL、IL-6、GM-CSF、游离甲状腺素(free thyroxine,FT_4)以及核心体温显著下降,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 丁酸钠对低氧寒冷暴露条件下的大鼠具有保护作用,有利于低氧寒冷的共习服。

[关键词] 丁酸钠;习服;低氧;寒冷;耐缺氧
[中图法分类号] R-332; R339.55; R977.6 [文献标志码] A

Protective effect of sodium butyrate on hypoxia tolerance in rats exposed to hypoxia and cold

GUO Xiaoyu[1,3], TAN Xiaoling[2,3], CUI Qi[2,3], XIE Hongchen[2,3], HUANG Yujie[2,3], MENG Xiangqiong[2,3], JIANG Wenjun[2,3], DING Yu[2,3], JING Haixia[1] [1]College of Agriculture and Animal Husbandry, Qinghai University, Xining, Qinghai Hui Autonomous Region, 810016; [2]Department of Cold Region Medicine, [3]Key Laboratory of Extreme Environmental Medicine of Ministry of Education, College of Plateau Military Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the protective effects and underlying mechanisms of sodium butyrate on rats exposed to hypoxia and cold conditions. **Methods** Fifty-eight male SD rats (aged 7~8 weeks,

[通信作者] 荆海霞,E-mail:Jinghaixia1@163.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

weighing 240 ~ 260 g) were randomly divided into normoxia normothermia saline control (NNC) group (n=10), normoxia normothermia sodium butyrate(NNB) group(n=10), hypoxia cold saline control (HCC) group (n=19), and hypoxia cold sodium butyrate (HCB) group (n=19). The intragastric dose of sodium butyrate was 200 mg/kg for the NNB and HCB groups, while the NNC and HCC groups were given normal saline of 5 mL/kg. ①After continuous intragastric administration for 7 d, the rats in the HCC and HCB groups were placed in a low-pressure hypoxic chamber to simulate an altitude of 5 000 m and exposed to a temperature of 8 ℃ for 7 d. Subsequently, blood samples were collected from the abdominal aorta for blood gas analysis, blood routine test, and detection for serum biochemical indicators. ELISA was used to determine serum inflammatory cytokines and endocrine hormones. The rats in the NNC and NNB groups (n = 10) were fed outside the chamber and underwent the same tests in 7 d later to evaluate the protective effects of sodium butyrate on the body. ②Core body temperature monitoring was conducted to assess the impact of sodium butyrate on thermoregulation in rats exposed to hypoxia and cold(n=3). ③Hypoxia exercise tolerance of the HCC group and HCB group in a hypoxic chamber (11% O_2) was evaluated for their hypoxia resistance(n = 6). **Results** Compared to the NNC group, the rats in the HCC group exhibited significant decreases in arterial oxygen saturation (SaO_2) and arterial oxygen partial pressure (PaO_2), serum levels of IL-4, estradiol (E_2) and cortisol (F), core temperature, and exercise duration (P<0.05), and had notably increased levels of red blood cell (RBC) count, hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), cardiac troponin (CRDAC-T), uric acid (UA), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL), IL-6 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (P<0.05). Compared to the HCC group, the rats in the HCB group exhibited significant increases in SaO_2, PaO_2, IL-4, E_2, F, corticotropin releasing hormone (CRH) and adrenocorticotropic hormone (ACTH) (P<0.05), remarkably longer exercise duration under hypoxic exposure (P<0.05), but decreases in RBC count, serum levels of HGB, HCT, CRDAC-T, UA, ALT, TC, LDL, IL-6, GM-CSF and free thyroxine (FT_4), and core temperature (P<0.05). **Conclusion** Sodium butyrate exhibits protective effects on rats exposed to hypoxia and cold conditions, and it is helpful in their adaptation to these hypoxia and cold environments.

[**Key words**] sodium butyrate; acclimatization; hypoxia; cold; anti-hypoxia

Corresponding author: JING Haixia, E-mail: Jinghaixia1@163.com

我国海拔3 000 m以上的高原,约占陆地面积的六分之一,以低氧、低压、低温、低湿为特征的恶劣自然环境严重影响急进高原人群的健康。其中,低氧和低温交互作用,使机体产热用氧需求增加与低氧环境氧供减少的矛盾加剧,导致缺氧加重,表现为冬季高原病的发生率和高原冷损伤的发生风险增加。因此,在高原习服过程中,低氧寒冷复合环境下的习服能力至关重要,而提升低氧寒冷暴露下的耐缺氧能力、降低低氧寒冷暴露引发的机体损伤,是机体在高原习服中的关键所在。机体对外环境的变化进行自身调节,并在新的环境中能够有效生存的过程叫做习服。国内外学者在单纯低氧习服和冷习服方面都开展了长期且深入的探索,但对低氧寒冷习服的表型特点及其对机体的影响机制缺乏系统研究。

丁酸是纤维素类食物经肠道菌群利用产生的短链脂肪酸,能被机体快速吸收进入血液,在体内以丁酸钠的形式存在,可以增强机体体液免疫、抗氧化、缓解机体炎症反应等,在食品和药品研究方面得到广泛关注[1-3]。本课题组前期的研究发现,丁酸钠可以调节缺氧血管内皮细胞NO和内皮素-1(endothelin-1,ET-1)分泌,抑制缺氧诱导的平滑肌细胞增殖,从而改善缺氧引起的肺血管过度收缩和肺血管的重构[4-5]。近年的研究表明,丁酸钠能激活棕色脂肪组织产热,提升机体的耐寒能力[6]。那么,低氧寒冷复合环境暴露下,丁酸钠是否可以提高机体的耐缺氧能力的同时,减轻低氧寒冷暴露机体损伤,并促进低氧寒冷习服呢? 本研究以大鼠为模型,在系统观察低氧复合寒冷暴露对耐缺氧能力影响及其引发的机体损伤的基础上,探讨丁酸钠的保护效应和促低氧寒冷习服的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 药品与试剂 本实验采用的材料与试剂有:丁酸钠(Sigma,B5887-5G)购自西格玛奥德里奇(上

海)贸易有限公司;乌来糖(AXMEC)购自重庆波尔生物科技有限公司;异氟烷(RWD,R510-22-10)购自重庆波尔生物科技有限公司;头孢呋辛钠(MACKLIN)购自重庆施瑞欣生物科技有限公司;氯化钠(沪试)购自国药控股重庆化学试剂有限公司;肝素钠(Solarbio,H8060-5G)购自重庆唯尚立德生物科技有限公司;促凝采血管(BD)购自重庆满欣畅生物技术有限公司;EDTA 抗凝采血管(BD)购自重庆满欣畅生物技术有限公司;血气分析芯片(Abbott,CG4+)购自重庆茗昇医疗科技有限公司;酶联免疫吸附试剂盒(Fankew)购自重庆唯尚立德生物科技有限公司。

1.1.2 实验仪器 本实验采用的仪器有:血气分析仪(Abbott,I-STAT300-G);全自动血常规分析仪[爱德士缅因生物制品贸易(上海)公司];血生化分析仪(Olympus,AU2700);纯水仪(艾科蒲);高速离心机(Eppendorf);小动物跑台(众实迪创科技有限公司,ZS-PT-111);低压低氧寒冷复合舱(贵州雷风航空公司),动物饲养柜(宁波东南仪器有限公司,RXZ-0250),低氧箱(上海塔望智能科技有限公司,Pro0x-100),体温无线遥感检测系统(DSI,TA-F40)。

1.1.3 实验动物 58 只 7~8 周龄雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量 240~260 g,购自重庆莱彼得生物科技有限公司(海拔 308 m)[许可证号:SYXK(渝)2022-001]。饲养于陆军军医大学高原军事医学系寒区医学实验室常温动物房,环境温度(24±2)℃,环境湿度 50%~70%,12 h 交替光/暗循环,动物单笼饲养,自由取食、进水。所有实验操作获陆军军医大学伦理委员会批准。

1.2 *方法*

1.2.1 药物配制 丁酸钠溶液(40 mg/mL):0.4 g 丁酸钠溶于纯水并定容至 10 mL;15% 乌来糖溶液(0.15 g/mL):15 g 乌来糖溶于生理盐水并定容至 100 mL;肝素钠溶液(3 mg/mL):75 mg 肝素钠溶于生理盐水并定容至 25 mL。

1.2.2 动物分组及处理 58 只大鼠随机分为 3 组实验。其中,①40 只大鼠随机分为常氧常温生理盐水对照(normoxia normothermia saline control, NNC)组、常氧常温丁酸钠(normoxia normothermia sodium butyrate, NNB)组、低氧寒冷生理盐水对照(hypoxia cold saline control, HCC)组和低氧寒冷丁酸钠(hypoxia cold sodium butyrate, HCB)组,每组 10 只用于血液指标检测;②6 只大鼠随机分为 HCC 组和 HCB 组,每组 3 只用于体温监测实验;③12 只大鼠随机分为 HCC 组和 HCB 组,每组 6 只用于耐缺氧实验。NNC 和 HCC 组大鼠 5 mL/kg 生理盐水、NNB 和 HCB 组大鼠 200 mg/kg 丁酸钠溶液连续灌胃。灌胃期间,各组大鼠均饲养于海拔 308 m、室温(24±2)℃环境。灌胃 7 d 后,HCC 和 HCB 组大鼠置于低氧寒冷复合模拟舱中(海拔 5 000 m,8 ℃),连续暴露 7 d,期间自由饮水、摄食;NNC 和 NNB 组的饲养环境不变。实验过程中,大鼠均单笼喂养。

1.2.3 核心体温(core body temperature, Tc)监测 大鼠腹部备皮,异氟烷吸入麻醉后,腹部垂直中线切口,植入温度探头植入子体后进行单纯间断缝合。术后皮肤表面涂抹头孢呋辛钠(2 g/kg)抗感染。术后 7 d 进行分组及实验处理。按照仪器使用说明,将信号接收板与 DSI 小动物生理信号遥测系统的电脑相连,每个鼠笼置于一个接收板上,匹配植入子体与信号接收板后,连续 12 h 记录实验前 Tc,然后将动物置于低氧寒冷环境下,电脑实时记录核心温度,连续观察 7 d。

1.2.4 血气分析及血液样本的采集 在环境处理暴露后立即采集大鼠腹主动脉血进行血气分析、血常规分析及分离血清。HCC 和 HCB 组的实验操作在低氧舱内模拟海拔 4 500 m 进行,NCC 和 NCB 在舱外进行(海拔 308 m),室温(24±2)℃。经乌来糖(15%,10 mL/kg)腹腔注射麻醉后,大鼠仰卧位固定,脱去腹部毛发,沿腹动脉方向纵向打开腹腔后,游离腹主动脉,用肝素钠溶液润管,针头斜面向上,针尖与腹主动脉成 10°角,沿腹主动脉走行方向向近心端穿刺取血 0.5 mL,立即转移至血气生化多项测试芯片,使用血气分析仪检测动脉血氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO_2)和动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO_2)。采用含 EDTA 的抗凝采血管和含分离塞的促凝采血管分别采血 1、4 mL,静置 30 min。抗凝管血液样本立即用于血常规分析,促凝采血管经 3 000 r/min,离心 10 min 后,收集血清,一部分用于血清生化指标分析,一部分-80 ℃冻存用于炎症因子和内分泌激素的检测。血常规指标包括红细胞数目(red blood cell,RBC)、血红蛋白浓度(haemoglobin,HGB)、红细胞压积(hematocrit,HCT)和红细胞分布宽度系数(standard deviation in red cell distribution width,RDW-SD)。血液生化指标包括心肌钙蛋白(cardiac troponin,CRDAC-T)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、尿素(carbamide,Urea)、肌酐(creatinine,Cr)、尿酸(uric acid,UA)、谷丙氨酸酶(alanine aminotransferase,ALT)、天门冬氨酰基转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、总胆固醇(total cholesterol,TCH)、甘油三酯(triacylglycerol,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein,LDL)和葡萄糖(glucose,GLU)。

1.2.5 酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA) 采用ELISA法检测血清中内分泌激素和炎症因子。实验操作根据试剂盒操作说明进行。炎症因子指标包括C-反应蛋白(C-reaction protein,CRP)、γ干扰素(interferon-γ,IFN-γ)、白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、IL-1α、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-12、IL-22、IL-23、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,GM-CSF)、细胞间粘附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)、血管内皮生长因子受体1(vascular endothelial growth factors,VEGFR1)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和肿瘤坏死因子-β(tumor necrosis factor-β,TNF-β)。内分泌激素指标包括雌二醇(estradiol,E_2)、促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone,TRH)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone,TSH)、促卵泡素(follicle-stimulating hormone,FSH)、促肾上皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone,CRH)、促肾上皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)、促生长激素释放激素(growth hormone releasing hormone,GRH)、促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone,GnRH)、催乳素(prolactin,PRL)、黄体生成素(luteinizing hormone,LH)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP)、皮质醇(cortisol,F)、醛固酮(aldosterone,ALD)、生长激素(growth hormone,GH)、生长激素释放抑制激素(gonadotropin releasing-inhibiting hormone,GHRIH)、心钠素(atrialnatriureticpeptide,ANP)、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,AngⅡ)、AngⅠ、游离甲状腺素(free thyroxine,FT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyroionine,FT_3)。

1.2.6 耐缺氧能力评价 大鼠在常氧常温环境下进行跑台适应性训练,连续3 d,每天1次,每次训练20 min,跑台速度设置为20 m/min,坡度为0°,电流大小为0.8 mA。大鼠能以20 m/min的速度持续跑20 min即为适应性训练完成。适应性训练后的大鼠随机分为HCC组和HCB组,分别行生理盐水和丁酸钠灌胃,在灌胃第6天时将大鼠放入低氧箱(308 m,11% O_2)内,以速度为20 m/min,坡度为0°,进行跑台运动实验,记录运动停止时间。灌胃7 d后,HCC和HCB组大鼠放入低氧寒冷舱连续暴露7 d,返回常氧常温适应1 d后,再放入低氧箱内进行跑台运动实验,记录大鼠运动停止时间。停止时间以大鼠不能继续跑动,电刺激无效为判断标准,计算运动时长以评价大鼠耐缺氧能力。

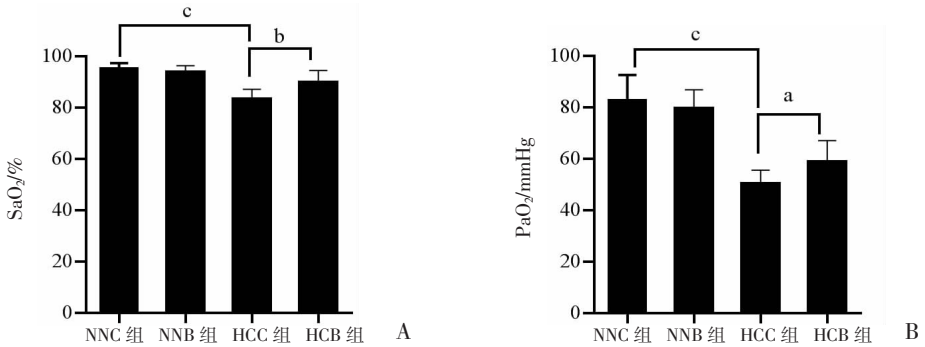
1.3 统计学分析

实验数据由Excel、SPSS 26.0和GraphPad Prism 9.5.0统计软件处理。其中符合正态分布的计量资料采用$\bar{x}\pm s$的形式表示,2组间比较采用独立样本t检验。不符合正态分布的计量资料采用$M(P_{25},P_{75})$的形式表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验,自身前后比较采用Wilcoxon检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丁酸钠提高低氧寒冷暴露大鼠动脉血氧饱和度(SaO_2)和动脉血氧分压(PaO_2)

与NNC组比较,NNB组大鼠的动脉SaO_2和PaO_2无明显改变($P>0.05$),而HCC组大鼠动脉SaO_2和PaO_2显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$,图1)。与HCC组比较,HCB组大鼠的SaO_2和PaO_2显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$,图1)。

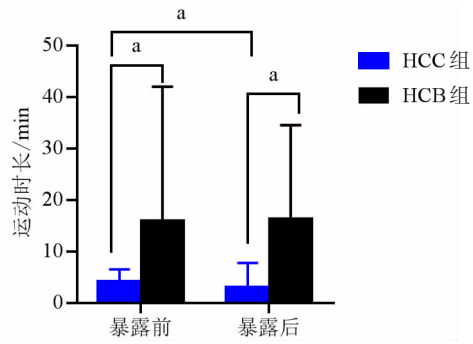


a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,c:$P<0.001$

图1 低氧寒冷暴露大鼠动脉血氧饱和度(A)和动脉血氧分压(B)的改变 ($n=10,\bar{x}\pm s$)

2.2 丁酸钠提高低氧寒冷暴露大鼠的耐缺氧能力

低氧寒冷暴露前,HCB 组大鼠低氧(11%O_2)暴露下的跑步时长显著高于 HCC 组($P<0.05$);低氧寒冷(模拟海拔 5 000 m,8 ℃)暴露 7 d 后,再次低氧(11%O_2)暴露下的跑步时长仍显著高于 HCC 组($P<0.05$)。组内比较显示:HCC 组大鼠暴露后的运动时长显著低于暴露前($P<0.05$),而 HCB 组大鼠低氧寒冷暴露前后的运动时长无显著性差异,见图 2。



a:$P<0.05$

图 2 低氧寒冷环境暴露前后大鼠单纯低氧环境(11% O_2)跑台运动时长的改变 [$n=6$,$M(P_{25},P_{75})$]

2.3 丁酸钠降低低氧寒冷暴露大鼠红细胞数目和血红蛋白浓度

与 NNC 组比较,NNB 组大鼠的 RBC、HGB、HCT 和 RDW-SD 差异无统计学意义($P>0.05$),而 HCC 组大鼠显著升高($P<0.05$);与 HCC 组比较,HCB 组大鼠的 RBC、HGB、HCT 和 RDW-SD 显著降低($P<0.05$,表 1)。

表 1 低氧寒冷暴露大鼠血常规红细胞相关指标的改变 ($n=10$,$\bar{x}\pm s$)

指标	NNC 组	NNB 组	HCC 组	HCB 组
RBC/(10^{12}/L)	7.97±0.51	7.68±0.33	10.42±0.56[a]	9.99±0.36[b]
HGB/(g/dL)	15.58±0.98	15.08±0.53	20.76±0.88[a]	19.59±0.64[b]
HCT/%	46.89±2.69	47.00±1.95	67.16±4.37[a]	63.00±2.16[b]
RDW-SD/fL	29.47±1.48	30.46±1.47	41.45±7.96[a]	36.25±5.16[b]

a:$P<0.05$,与 NNC 组比较;b:$P<0.05$,与 HCC 组比较

2.4 丁酸钠降低低氧寒冷大鼠代谢

与 NNC 组比较,NNB 组大鼠血清中的 FT_3 显著降低($P<0.05$),HCC 组大鼠的 E_2、GRH 和 F 显著降低($P<0.05$);与 HCC 组比较,HCB 组大鼠的 E_2、CRH、ACTH、GRH 和 F 均显著升高($P<0.05$),GnRH、GH 和 FT_4 显著降低($P<0.05$),见表 2。

在低氧寒冷暴露后,HCC 和 HCB 组大鼠 Tc 均急速下降,下降至 33.5 ℃左右后回升。在第 3 天,2 组大鼠 Tc 均达到平稳,但 HCB 组大鼠 Tc 更低,在暴露第 7 天时,2 组 Tc 曲线趋于重合。如图 4 所示,与 HCC 组比较,HCB 组大鼠 Tc 负荷面积显著降低($P<0.05$),见图 3。

表 2 低氧寒冷暴露大鼠血清内分泌激素水平的改变 ($n=10$,$\bar{x}\pm s$)

指标	NNC 组	NNB 组	HCC 组	HCB 组
E_2/(ng/L)	81.81±6.47	83.80±6.17	75.90±3.85[a]	85.00±5.18[b]
TRH/(pg/mL)	43.56±3.66	46.43±4.28	44.51±3.38	47.52±3.06
TSH/(mU/L)	24.00±2.53	24.37±1.36	23.69±1.58	24.05±1.85
FSH/(U/L)	27.63±2.27	26.60±2.31	27.36±2.34	27.94±1.78
CRH/(ng/L)	54.29±5.48	54.52±2.49	51.21±2.68	54.74±3.92[b]
ACTH/(ng/L)	139.45±10.88	142.99±14.61	133.26±6.57	144.27±9.39[b]
GRH/(μg/L)	39.68±3.46	40.45±2.33	36.53±1.71[a]	38.84±2.87[b]
GnRH/(ng/L)	58.87±4.19	58.50±4.08	58.96±3.72	55.55±3.54[b]
PRL/(pg/mL)	805.60±70.53	801.76±93.14	817.38±77.21	838.33±55.78
CGRP/(ng/L)	46.92±3.96	49.60±4.92	49.03±4.17	49.13±4.87
F/(μg/L)	181.56±12.85	173.79±15.74	169.19±11.02[a]	185.73±14.55[b]
LH/(ng/L)	37.00±4.34	37.09±3.36	38.13±3.13	38.31±2.35
ALD/(pg/mL)	528.03±32.25	530.57±44.94	528.17±42.85	541.04±45.56
GH/(μg/L)	35.27±2.92	33.99±2.72	36.70±1.71	34.48±2.72[b]
GHRIH/(ng/L)	177.81±11.40	176.54±14.31	173.45±12.63	166.92±14.83
ANP/(pg/mL)	470.47±39.58	471.02±51.77	460.56±52.81	468.09±44.38
AngⅡ/(ng/L)	366.27±45.67	342.72±20.13	348.77±31.59	354.67±44.06
AngⅠ/(pg/mL)	1 993.39±134.27	1 892.58±168.20	1 980.96±169.16	1 895.40±203.04
FT_4/(pmol/L)	142.57±6.97	137.02±8.93	146.28±13.07	132.11±8.84[b]
FT_3/(pmol/L)	21.07±1.47	19.37±1.53[a]	20.43±1.26	20.96±1.46

a:$P<0.05$,与 NNC 组比较;b:$P<0.05$,与 HCC 组比较

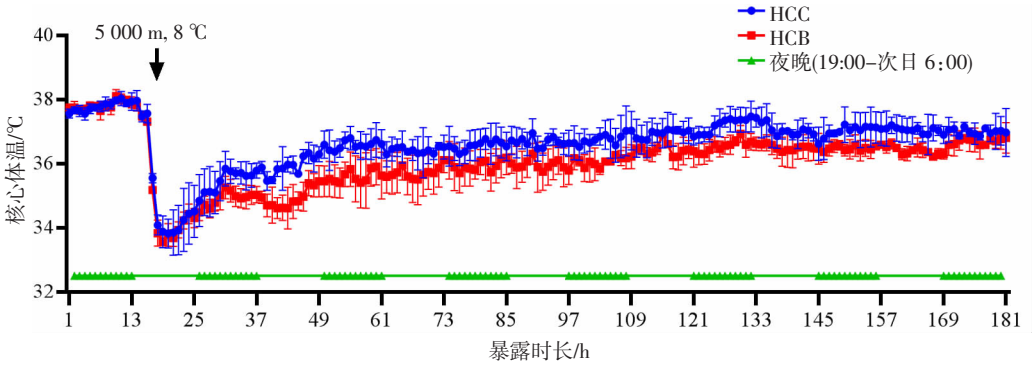


图 3 低氧寒冷暴露下大鼠核心体温(Tc)在各个时间点的改变 ($n=3,\bar{x}\pm s$)

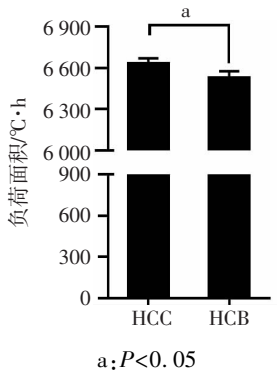
表 3 低氧寒冷暴露大鼠血清生化指标的改变 ($n=10,\bar{x}\pm s$)

指标	NNC 组	NNB 组	HCC 组	HCB 组
CRDAC-T/(μg/L)	0.012±0.003	0.011±0.003	0.064±0.023[a]	0.046±0.016[b]
LDH/(U/L)	694.86±275.04	1 397.85±269.58[a]	1 251.51±665.14[a]	1 458.09±737.73
Urea/(mmol/L)	5.30±0.64	5.74±0.62	12.42±2.38[a]	12.16±2.07
Cr/(umol/L)	19.33±3.74	16.30±3.74	25.67±5.71[a]	24.69±3.61
UA/(umol/L)	54.80±22.60	79.80±26.07[a]	212.70±67.13[a]	164.14±42.22[b]
ALT/(U/L)	35.43±4.13	31.34±2.47[a]	83.70±33.85[a]	58.85±17.40[b]
AST/(U/L)	95.43±14.26	105.73±7.80	178.77±36.57[a]	172.99±33.19
TCH/(mmol/L)	1.81±0.15	2.09±0.18[a]	3.67±0.95[a]	2.97±0.70[b]
TG/(mmol/L)	1.84±1.08	2.46±0.89	0.45±0.06[a]	0.42±0.09
HDL/(mmol/L)	1.04±0.13	1.17±0.11[a]	1.79±0.45[a]	1.70±0.38
LDL/(mmol/L)	0.61±0.06	0.58±0.05	1.33±0.32[a]	1.03±0.31[b]
GLU/(mmol/L)	12.54±2.59	11.18±1.10	11.47±1.77	8.89±2.17[b]

a:$P<0.05$,与 NNC 组比较;b:$P<0.05$,与 HCC 组比较

2.5 丁酸钠改善低氧寒冷暴露大鼠相关血清生化指标

与 NNC 组比较,NNB 组大鼠血清中的 LDH、UA、TCH 和 HDL 显著升高,ALT 显著降低($P<0.05$),HCC 组大鼠 CRDAC-T、LDH、Urea、Cr、UA、ALT、AST、TCH、HDL 和 LDL 均显著升高($P<0.05$),TG 显著降低($P<0.05$)。与 HCC 组比较,HCB 组大鼠的 CRDAC-T、UA、ALT、TCH、LDL 和 GLU 显著降低($P<0.05$),见表 3。



a:$P<0.05$

图 4 低氧寒冷暴露 7 d 大鼠核心体温负荷面积对比 ($n=3,\bar{x}\pm s$)

2.6 丁酸钠降低低氧寒冷暴露大鼠血清炎症因子水平

与 NNC 组比较,NNB 组的各项炎症因子均无明显改变,差异无统计学意义($P>0.05$);而 HCC 组大鼠的 IL-6 和 GM-CSF 显著升高,IL-4 显著降低($P<0.05$)。与 HCC 组比较,HCB 组大鼠的 IL-6、GM-CSF 和 TNF-β 显著降低($P<0.05$);IL-4 显著升高($P<0.05$),见表 4。

3 讨论

高海拔高原(>4 000 m)以低氧复合寒冷的恶劣环境为主要特征[7]。目前,大多数高原医学研究多集中在探索低氧的作用上,低氧复合寒冷环境对机体的影响少有报道。考虑到高原低氧寒冷环境会增加机体产热耗氧量,进一步加重机体缺氧,因此,提升低氧寒冷环境暴露下的耐缺氧能力是促进高海拔高原习服的重要方面。本研究结果显示:低氧寒冷暴露下,大鼠 SaO_2 和 PaO_2 显著下降,低氧条件下的运动耐力显著降低,而丁酸钠不仅可提升低氧寒冷暴露后的 SaO_2 和 PaO_2 水平,而且低氧运动耐力也显著增强,这与丁酸钠诱导的红细胞指标的改善、炎症因子降低、低代谢高应激状态,及其丁酸钠对组织功能的保护作用有关。

表 4 低氧寒冷暴露大鼠血清炎症因子水平的改变($n=10,\bar{x}\pm s$)

指标	NNC 组	NNB 组	HCC 组	HCB 组
CRP/(μg/L)	2 987.24±189.56	3 087.09±229.6	3 005.02±291.18	3 131.73±241.37
IFN-γ/(pg/mL)	3 104.95±255.25	3 187.94±211.64	3 116.22±255.46	3 097.10±151.93
IL-1β/(ng/L)	42.97±3.13	43.09±3.83	42.47±3.83	42.03±3.50
IL-1α/(ng/L)	42.86±4.23	40.23±4.82	40.13±2.89	41.19±3.64
IL-2/(pg/mL)	1 645.62±112.93	1 614.75±123.28	1 680.14±178.76	1 726.27±129.28
IL-4/(pg/mL)	116.71±10.27	114.28±10.31	106.09±9.21[a]	114.18±10.65[b]
IL-6/(pg/mL)	130.79±8.33	131.35±8.17	141.05±5.90[a]	130.44±6.71[b]
IL-10/(ng/L)	109.60±9.09	116.44±11.32	115.89±9.31	113.03±9.99
IL-12/(ng/L)	96.35±8.96	94.90±5.85	95.80±8.14	91.53±6.04
IL-22/(ng/L)	22.50±1.37	21.73±2.04	21.47±2.60	21.09±1.83
IL-23/(pg/mL)	53.68±6.21	54.31±4.68	51.79±5.69	53.79±5.06
GM-CSF/(ng/L)	267.36±31.12	263.22±34.92	288.09±26.09[a]	253.30±20.05[b]
ICAM-1/(ng/L)	256.89±24.99	258.93±18.82	260.96±18.75	257.92±20.85
VEGFR1/(pg/mL)	137.01±8.17	136.38±8.40	139.83±10.93	133.32±11.77
TNF-α/(ng/L)	450.05±30.03	452.13±35.18	460.11±42.24	453.77±32.05
TNF-β/(ng/L)	238.32±13.74	242.63±11.35	254.15±19.80	235.00±14.87[b]

a:$P<0.05$,与 NNC 组比较;b:$P<0.05$,与 HCC 组比较

3.1 丁酸钠提高低氧寒冷暴露后大鼠的耐缺氧能力

SaO_2 和 PaO_2 是临床评判缺氧程度和缺氧类型的重要指标。研究报道:世居高原人群的 SaO_2 和 PaO_2 显著高于初进高原汉族人群[8]。本研究结果发现丁酸钠提升了低氧寒冷暴露下的血液氧供水平,赋予机体更好的耐缺氧能力。有研究发现,在海拔 4 520 m 以上作强负荷运动时,与移居高原的汉族青年比较,世居藏族青年的摄氧能力强、用氧效率高,从而具备更好的缺氧耐力[9];并且,有研究进一步显示,世居高原人群的运动耐力显著高于平原移居人群[10-11]。本研究结果显示,丁酸钠可使低氧暴露下的运动耐力增强,不论是在常氧常温条件下,还是低氧寒冷暴露后。这进一步支撑了丁酸钠具有提升低氧寒冷暴露下的耐缺氧能力的作用。

红细胞通过血红蛋白,执行血液的氧运输功能。高原环境下,机体为了适应低氧,红细胞会发生代偿性改变,主要表现为数量增加、血红蛋白浓度增高[12]。但是,红细胞过度增生,会导致血液粘稠度增加,心脏泵血阻力增大,甚至发生高原红细胞增多症,进而抑制高原习服,可表现为头疼、胸闷和恶心等[13]。研究发现,无论是移居高原人群还是世居高原人群 RBC 和 HGB 都显著高于平原人[14-15],这是机体在低氧环境下提高摄氧能力代偿的方式,这与本研究的研究结果一致,但与移居高原人比较,世居高原 RBC、HGB 和 HCT 更低的同时具有更高的 SaO_2[16-18]。本研究研究发现,丁酸钠可以抑制低氧寒冷环境下 RBC、HGB 和 HCT 的过度升高。考虑到丁酸钠也可以提升 SaO_2 和 PaO_2,增强低氧暴露的运动耐力,提示机体携氧、运氧能力增强是丁酸钠提升低氧寒冷暴露下耐缺氧能力的重要机制。本研究结果显示:低氧寒冷暴露后 HCC 组大鼠 E_2 显著下降,而 HCB 组大鼠 E_2 显著高于 HCC 组。有研究表明,E_2 可以抑制红细胞过度增生,降低血红蛋白浓度,抑制血液浓稠度的增加,预防高原红细胞增多症的发生[19]。这进一步提示,抑制低氧寒冷暴露后红细胞过度增生,是丁酸钠提升低氧寒冷暴露后 SaO_2、PaO_2 和耐缺氧能力的重要机制。

世居安第斯高原上的科丘亚印第安人和我国的高原鼠兔可以通过降低核心体温,降低代谢来应对高原寒冷气候的[20-21]。理论上,体温每下降 1 ℃,代谢率下降 13%,氧耗量下降 5%。格日力[22]提出高原土著动物处于一种“低代谢高应激”的状态,这种状态可以使机体在静息状态时处于低氧耗量,而在运动时有更高的低氧耐力,更利于动物适应高原环境。本研究结果显示:低氧寒冷暴露后,核心体温会急速下降而后回升,这符合低氧性低体温的表现。低氧性低体温是指单纯低氧暴露会引起机体一过性的体温下降,随后核心温度逐渐回升,直至回升到 37 ℃左右[20,23],这种现象被认为是机体习服低氧过程中的保护性效应。但是,在维持更高 SaO_2 和 PaO_2 的基础上,丁酸钠可使低氧寒冷暴露过程中的核心体温保持更低的水平。这提示,丁酸钠促使大鼠在低氧寒冷暴露时维持更低的代谢状态。为了进一步验证这一设想,本研究对大鼠的 20 项内分泌激素进行了检测,结果显示,丁酸钠可以使低氧寒冷暴露时的 FT_4 显著下降,又使下丘脑-垂

体-肾上腺内分泌激素轴的 CRH、ACTH 和 F 的释放显著上升,提示丁酸钠可以诱导低代谢高应激的状态。这种状态可能是丁酸钠提升低氧寒冷暴露后耐缺氧能力的重要机制。需要提到的是,低代谢一般被认为是不良的一种状态,比如,低代谢与高血糖、高血脂、代谢综合征的发生有关。但研究发现,藏羚羊可以在高海拔低氧环境下连续奔跑 70~100 km,并同时保持较低的代谢状态[24-25]。本研究结果显示:低氧寒冷暴露后,大鼠血清中 TCH 和 LDL 显著升高,TG 显著下降,提示脂质代谢、糖代谢紊乱。然而,丁酸钠可以改善这一过程,表现为血清中 TCH、LDL 和 GLU 的水平降低。这提示丁酸钠诱导的低代谢是一种保护效应,可降低低氧寒冷暴露后的氧耗,维持更高的 SaO_2 和 PaO_2。

3.2 丁酸钠对低氧寒冷暴露后大鼠机体损伤及炎症的改善作用

低氧寒冷环境暴露会使组织损伤更加严重,而心脏、肝脏、肺、肾脏是对低氧、寒冷都十分敏感的器官,低氧寒冷暴露环境下,组织损伤的程度,决定了机体的习服能力[26-28]。因此,本研究进一步对大鼠血清生化指标进行了分析,初步探讨丁酸钠对组织损伤的影响。CRDAC-T 是为心肌细胞特异性表达的一种肌肉收缩调节蛋白,是反映心肌损伤的血清标记物[29],本研究结果显示:低氧寒冷暴露可导致血清 CRDAC-T 显著升高,这与文献报道一致[30]。AST 与 ALT 是临床上评价肝脏功能的常用指标,低氧寒冷暴露后血清 ALT 和 AST 均显著升高。LDH 是临床上心功和肝功的辅助性指标,低氧寒冷暴露后也显著升高。Cr、UA 和 Urea 是肾功能评价的血清指标,低氧寒冷暴露均显著升高。这表明,低氧寒冷暴露对心功、肝功和肾功均有损害。但是,丁酸钠可以显著降低大鼠血清中 CRDAC-T、ALT、UA、LDL 和 GLU 的水平,这提示丁酸钠通过改善低氧寒冷暴露引起的器官损伤促进低氧寒冷习服。已有大量研究表明丁酸钠对肝脏和肾脏等器官具有保护效应[31-33]。但是,本研究结果显示,NNB 组大鼠血清中的 LDH 和 UA 显著升高,但 CRDAC-T 无显著变化,并且 ALT 显著下降,因此,本研究结果提示:LDH 和 UA 的升高不代表组织损伤,可能是丁酸钠在体内代谢生成丙酮酸,进而导致 LDH 和 UA 的代偿性升高[34]。

炎症在高原暴露后的生理反应和组织损伤中起着重要作用[35]。有研究发现,丁酸钠抑制 IL-6、IL-10 和 TNF-α 等炎症因子的分泌[36-38],本研究进而对大鼠血清中的炎症因子水平进行了分析。低氧寒冷暴露后,血清中的促炎因子 IL-6 和 GM-CSF 显著升高,抗炎因子 IL-4 显著下降,但丁酸钠可使低氧寒冷暴露后的 IL-4 显著上升,IL-6、GM-CSF 和 TNF-β 显著下降。这表明,丁酸钠抑制了低氧寒冷引起的炎症反应,这可能是其抑制组织损伤的重要机制。代忠明等[39]研究报道:高原高寒环境导致大鼠血清 IL-4 升高,而 IL-4 在高原高寒环境下对胃黏膜损伤有保护作用。IL-6 是一种重要的炎症因子,多项研究表明 IL-6 参与急性高原病的发生发展[40-41]。IL-6 的水平与肺动脉高压直接相关,过度表达 IL-6 会自发引起肺动脉高压[42],而敲除 IL-6 的基因后,这一现象消失[43],GM-CSF 的主要功能是促进多系造血细胞的增殖和分化,常被用于抑制化疗引起的骨髓造血功能障碍[44],但也有肺毒性,可导致呼吸窘迫综合征[45-46]。因此,抑制低氧寒冷暴露引起的炎症反应可能是丁酸钠改善组织损伤的机制之一。

综上所述,本实验探究了丁酸钠提升低氧寒冷暴露后耐缺氧能力的作用以及对低氧寒冷暴露大鼠机体保护效应机制。结果表明低氧寒冷环境暴露会导致大鼠 SaO_2 和 PaO_2 下降,红细胞增生,心脏、肾脏和肝脏功能损伤加重,炎症反应增强,低氧运动耐力降低;补充丁酸可以显著提高低氧寒冷暴露后的 SaO_2 和 PaO_2 水平,改善体内缺氧情况,抑制红细胞过度增生,减轻心脏、肝脏和肾脏等重要器官的损伤,减少炎症因子的释放,提升低氧运动耐力。通过监测体温和内分泌激素水平发现,丁酸钠可以使机体在低氧寒冷环境中维持更低的核心温度,降低机体静息时的代谢能力,使其处于低代谢高应激状态,进而提高大鼠在低氧环境中的运动耐力,促进大鼠对低氧寒冷环境的习服。

参考文献:

[1] ALAMIFAR H, SOLTANIAN S, VAZIRZADEH A, *et al*. Dietary butyric acid improved growth, digestive enzymes activities and humoral immune parameters in Barramundi (*Lates calcarifer*)[J]. Aquac Nutr, 2019: 156-164. DOI: 10.1111/anu.12977.

[2] IMRAN M, AHMED S, DITTA Y A, *et al*. Effect of microencapsulated butyric acid supplementation on growth performance, ileal digestibility of protein, gut health and immunity in Broilers[J]. Indian J Anim Res, 2017: 1618-1622. DOI: 10.18805/ijar.b-788.

[3] CHANG G J, LIU X X, MA N N, *et al*. Dietary addition of sodium butyrate contributes to attenuated feeding-induced hepatocyte apoptosis in dairy goats[J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(38): 9995-10002. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b03526.

[4] TAN X L, FENG L, HUANG X Y, *et al*. Histone deacetylase inhibitors promote eNOS expression in vascular

smooth muscle cells and suppress hypoxia-induced cell growth [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(9): 2022-2035. DOI: 10.1111/jcmm.13122.

[5] 向仕权. 丁酸钠抑制缺氧致血管内皮细胞通透性增加及其机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
XIANG S Q. Inhibition of sodium butyrate on the increased permeability of human umbilical vein endothelial cells induced by hypoxia and its mechanism[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2016.

[6] WANG D, LIU C D, LI H F, *et al*. LSD1 mediates microbial metabolite butyrate-induced thermogenesis in brown and white adipose tissue[J]. Metabolism, 2020, 102: 154011. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154011.

[7] CADENA V, TATTERSALL G J. Body temperature regulation during acclimation to cold and hypoxia in rats[J]. J Therm Biol, 2014, 46: 56-64. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2014.10.007.

[8] 巴桑卓玛, 程美乐, 贾雪莹, 等. 初进高原的汉族与世居藏族血液学指标的比较研究[J]. 西藏大学学报(社会科学版), 2011(6): 26-28, 67. DOI:CNKI:SUN:XZZK.0.2011-02-009.
BASANGZHUOMA, CHENG M L, JIA X Y, *et al*. Research on Hematological Index between Native Tibetan and Han Chinese first Entered in to the Plateau[J]. J Tibet Univ, 2011(6): 26-28, 67. DOI:CNKI:SUN:XZZK.0.2011-02-009.

[9] 王占刚, 陈秋红. 高原世居藏族青少年最大运动时氧代谢动力学特点[J]. 解放军预防医学杂志, 2000, 18(3): 173-175. DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2000.03.006.
WANG Z G, CHEN Q H. Dynamic characteristics of oxygen metabolism in Tibetan adolescents living in plateau during maximum exercise[J]. J Prev Med Chin PLA, 2000, 18(3): 173-175. DOI: 10.13704/j.cnki.jyyx.2000.03.006.

[10] 王迪. 世居高原青少年中长跑运动员训练方法与手段研究: 基于甘孜体校冬训期的实验研究[D]. 成都: 成都体育学院, 2013.
WANG D. Research on training methods and means of young middle-distance runners living in plateau-based on the experimental research of Ganzi sports school in winter training period[D]. Chengdu: Chengdu Sport University, 2013.

[11] 魏燕玲, 王子. 高原大学生与平原大学生体质特征的对比分析[J]. 吉林体育学院学报, 2017, 33(4): 82-88. DOI: 10.13720/j.cnki.22-1286.2017.04.016.
WEI Y L, WANG Z. Comparative analysis of physical characteristics between plateau college students and plain college students[J]. J Jilin Sport Univ, 2017, 33(4): 82-88. DOI: 10.13720/j.cnki.22-1286.2017.04.016.

[12] HE B F, WANG J C, QIAN G S, *et al*. Analysis of high-altitude de-acclimatization syndrome after exposure to high altitudes: a cluster-randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62072. DOI: 10.1371/journal.pone.0062072.

[13] 罗勇军, 马四清. 急性高原反应发病的危险因素相关研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(8): 723-728. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812013.
LUO Y J, MA S Q. Advances in research of risk factors for acute high-altitude sickness[J]. J Third Mil Med Univ, 2019, 41(8): 723-728. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201812013.

[14] YU J J, NON A L, HEINRICH E C, *et al*. Time domains of hypoxia responses and-omics insights[J]. Front Physiol, 2022, 13: 885295. DOI: 10.3389/fphys.2022.885295.

[15] 格日力. 高原医学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2020: 55-65.
GERILI. High altitude medicine[M]. 2nd Ed. Beijing: Peking University Press, 2020: 55-65.

[16] ZHANG X J, XIE W W, DU W R, *et al*. Consistent differences in brain structure and functional connectivity in high-altitude native Tibetans and immigrants[J]. Brain Imaging Behav, 2023, 17(3): 271-281. DOI: 10.1007/s11682-023-00759-5.

[17] CHO J I, BASNYAT B, JEONG C, *et al*. Ethnically Tibetan women in Nepal with low hemoglobin concentration have better reproductive outcomes[J]. Evol Med Public Health, 2017, 2017(1): 82-96. DOI: 10.1093/emph/eox008.

[18] BEALL C M. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(Suppl 1): 8655-8660. DOI: 10.1073/pnas.0701985104.

[19] 张迎春. 雌激素临床应用新进展[J]. 中外医学研究, 2018, 16(18): 181-183. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.18.084.
ZHANG Y C. New progress in clinical application of estrogen[J]. Chin Foreign Med Res, 2018, 16(18): 181-183. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.18.084.

[20] DAANEN H A M, VAN MARKEN LICHTENBELT W D. Human whole body cold adaptation[J]. Temperature, 2016, 3(1): 104-118. DOI: 10.1080/23328940.2015.1135688.

[21] SPEAKMAN J R, CHI Q S, OŁDAKOWSKI Ł, *et al*. Surviving winter on the Qinghai-Tibetan Plateau: Pikas suppress energy demands and exploit yak feces to survive winter[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(30): e2100707118. DOI: 10.1073/pnas.2100707118.

[22] 格日力. 高原适应的生物基础[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2021: 79.

GERILI. The biological basis of high altitude aduptation [M]. Beijing: Peking University Press, 2021: 79.

[23] SEO Y, GERHART H D, VAUGHAN J, *et al*. Does acute normobaric hypoxia induce anapyrexia in adult humans? [J]. High Alt Med Biol, 2017, 18(2): 185-190. DOI: 10.1089/ham.2016.0139.

[24] 马兰, 杨应忠, 格日力. 藏羚羊骨骼肌肌红蛋白含量及乳酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶活力的研究[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(2): 118-121. DOI: 10.13459/j.cnki.cjap.2012.02.001.
MA L, YANG Y Z, GERILI. Study on the content of myoglobin and the activity of lactate dehydrogenase and malate dehydrogenase in skeletal muscle of Tibetan antelope [J]. Chin J Appl Physiol, 2012, 28(2): 118-121. DOI: 10.13459/j.cnki.cjap.2012.02.001.

[25] 张雪峰, 杨应忠, 裴志伟, 等. 藏羚羊和藏系绵羊血液内分泌激素水平的比较研究[J]. 生理学报, 2011, 63(4): 342-346. DOI: 10.13294/j.aps.2011.04.001.
ZHANG X F, YANG Y Z, PEI Z W, *et al*. Comparisons of endocrine hormones levels between Tibetan antelope and Tibetan sheep[J]. Acta Physiol Sin, 2011, 63(4): 342-346. DOI: 10.13294/j.aps.2011.04.001.

[26] 史喜德, 周世强, 刘峰舟, 等. 高原低氧习服的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(24): 40-49. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.007.
SHI X D, ZHOU S Q, LIU F Z, *et al*. Research progress on acclimatization to high-altitude hypoxia[J]. China J Mod Med, 2022, 32(24): 40-49. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.24.007.

[27] 熊艳蕾, 彭毛加措, 陈楠, 等. 南极冰穹A低氧复合寒冷环境对考察队员儿茶酚胺含量和心肌酶的影响[J]. 极地研究, 2016, 28(3): 311-316. DOI: 10.13679/j.jdyj.2016.3.311.
XIONG Y L, PENGMAOJIACUO, CHEN N, *et al*. Effects of Antarctic dome a hypoxia and an extreme cold environment on catecholamines and myocardial enzymes of Chinese expeditioners[J]. Chin J Polar Res, 2016, 28(3): 311-316. DOI: 10.13679/j.jdyj.2016.3.311.

[28] TEMPLEMAN N M, BEAUDRY J L, LE MOINE C M, *et al*. Chronic hypoxia- and cold-induced changes in cardiac enzyme and gene expression in CD-1 mice[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(12): 1248-1255. DOI: 10.1016/j.bbagen.2010.08.004.

[29] CHEN M, YAN S D, CHAI H, *et al*. Cardiac troponin I reduces hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell injury *in vitro*[J]. Int J Cardiol, 2012, 158(1): 120-122. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.04.055.

[30] 王延玲, 王荣, 杨锁泉, 等. 急进不同低海拔环境对大鼠心肌的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(3): 312-316. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.03.05.
WANG Y L, WANG R, YANG S Q, *et al*. Myocardial injury in rats following a sudden increase of altitudes[J]. J South Med Univ, 2014, 34(3): 312-316. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2014.03.05.

[31] 熊海涛. 丁酸钠对仔猪抗大肠杆菌感染的作用及其机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
XIONG H T. Effects and mechannism of butyrate on disease resistant in piglets[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2016.

[32] 叶凯丽, 黄诗琴, 胡婷, 等. 丁酸盐对糖尿病肾病小鼠肾损伤的保护作用及机制[J]. 温州医科大学学报, 2023, 53(1): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2023.01.007.
YE K L, HUANG S Q, HU T, *et al*. Protective effect of butyrate on renal injury in diabetic nephropathy mice and its mechanism[J]. J Wenzhou Med Univ, 2023, 53(1): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2023.01.007.

[33] ZHOU D, PAN Q, XIN F Z, *et al*. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(1): 60-75. DOI: 10.3748/wjg.v23.i1.60.

[34] STILLING R M, VAN DE WOUW M, CLARKE G, *et al*. The neuropharmacology of butyrate: the bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? [J]. Neurochem Int, 2016, 99: 110-132. DOI: 10.1016/j.neuint.2016.06.011.

[35] PHAM K, PARIKH K, HEINRICH E C. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology[J]. Front Physiol, 2021, 12: 676782. DOI: 10.3389/fphys.2021.676782.

[36] 宋园园, 肖英平, 马灵燕, 等. 丁酸梭菌预处理对葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠肝脏损伤的影响[J]. 动物营养学报, 2023, 35(8): 5384-5395. DOI: 10.12418/CJAN2023.496.
SONG Y Y, XIAO Y P, MA L Y, *et al*. Effects of *Clostridium butyricum* pretreatment on liver injury in mice with dextran sulphate sodium-induced colitis[J]. Chin J Anim Nutr, 2023, 35(8): 5384-5395. DOI: 10.12418/CJAN2023.496.

[37] ZHOU Z Y, PACKIALAKSHMI B, MAKKAR S K, *et al*. Effect of butyrate on immune response of a chicken macrophage cell line[J]. Vet Immunol Immunopathol, 2014, 162(1/2): 24-32. DOI: 10.1016/j.vetimm.2014.09.002.

[38] 张玉妮, 张兴道, 贺雨, 等. 丁酸钠对坏死性小肠结肠炎小鼠脑损伤的保护作用[J]. 陆军军医大学学报, 2023, 9(13): 1388-1396. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202211032.

ZHANG Y N, ZHANG X D, HE Y, *et al*. Protective effect of sodium butyrate on brain injury in mice with necrotizing enterocolitis[J]. J Army Med Univ, 2023, 9(13): 1388-1396. DOI:10.16016/j.2097-0927.202211032.

[39] 代忠明, 张伟平, 聂占国. 高原高寒环境对大鼠胃黏膜损伤的影响及IL-4参与作用研究[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(12): 810-812. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2015.12.014.
DAI Z M, ZHANG W P, NIE Z G. Contributory roles of IL-4 in gastric mucosal injury of rats under cold plateau environment[J]. Med J Natl Defending Forces Northwest China, 2015, 36(12): 810-812. DOI: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2015.12.014

[40] SONG T T, BI Y H, GAO Y Q, *et al*. Systemic pro-inflammatory response facilitates the development of cerebral edema during short hypoxia[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 63. DOI: 10.1186/s12974-016-0528-4.

[41] ZHOU Y Z, HUANG X, ZHAO T, *et al*. Hypoxia augments LPS-induced inflammation and triggers high altitude cerebral edema in mice[J]. Brain Behav Immun, 2017, 64: 266-275. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.04.013.

[42] 张帅, 李少华, 师启鑫, 等. 间断短时供氧的时长与高度对其防护低压低氧大鼠肺动脉高压作用的影响[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(1): 13-17,22. DOI:10.13276/j.issn.2097-1656.2023.01.003.
ZHANG S, LI S H, SHI Q X, *et al*. Effects of the duration and physiological equivalent altitude of intermittent short-time oxygen supply on its protective effect against pulmonary hypertension in rats with hypobaric hypoxia[J]. J Air Force Med Univ, 2023, 44(1): 13-17,22. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2023.01.003.

[43] SAVALE L, TU L, RIDEAU D, *et al*. Impact of interleukin-6 on hypoxia-induced pulmonary hypertension and lung inflammation in mice[J]. Respir Res, 2009, 10(1): 6. DOI: 10.1186/1465-9921-10-6.

[44] BENDALL L J, BRADSTOCK K F. G-CSF: from granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2014, 25(4): 355-367. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.011.

[45] DOIG C, COOKE R, CHUA C, *et al*. Acute respiratory distress syndrome precipitated by granulocyte colony-stimulating factor in undiagnosed *Pneumocystis jirovecii* pneumonia[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(2): e242316. DOI: 10.1136/bcr-2021-242316.

[46] MERTENS J, LAGHRIB Y, KENYON C. A case of steroid-responsive, COVID-19 immune reconstitution inflammatory syndrome following the use of granulocyte colony-stimulating factor[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(8): ofaa326. DOI: 10.1093/ofid/ofaa326.

(**收稿**:2023-12-11;**修回**:2024-01-17)

(编辑 栾 嘉)