

DOI: 10.53104/yxyjkx.2025.01.02.001

長期高原低氧環境下脂質代謝通路中 AMPK 信號作用機制的研究 進展

劉澤宇¹, 張彤¹

1. 重慶醫科大學，重慶，400016

摘要：長期暴露于高原低氧環境會對機體能量代謝網路構成持續性生理挑戰。脂質代謝作為能量供給與代謝調節的核心通路，在低氧適應過程中呈現顯著動態調控特徵。現有研究已形成普遍共識，腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）作為細胞能量狀態感知與整體代謝調控的核心分子樞紐，在低氧誘導的脂質代謝重塑中發揮不可替代的關鍵作用。本文整合近年動物模型研究、組織水準觀測資料及細胞實驗證據，系統梳理慢性低氧條件下脂質合成通路受抑制、脂肪酸氧化過程增強的核心分子機制，同時重點歸納肝臟、脂肪組織與骨骼肌等關鍵器官在結構功能特徵與代謝表型上的差異性改變。綜合現有研究成果可見，AMPK 活化過程與脂質代謝相關酶表達水準、線粒體功能調控效應及自噬信號通路存在緊密內在關聯，這些因素共同構成低氧適應背景下的複雜代謝調控網路體系。本文基於上述研究進一步闡釋該代謝重塑現象的生理適應核心意義，對未來圍繞 AMPK 開展的機制研究方向與干預策略發展路徑進行前瞻性分析，為深入理解高原生理適應機制及相關代謝性疾病研究提供具有價值的理論參考。

關鍵字：高原低氧；脂質代謝；AMPK 信號通路；代謝適應；脂肪酸氧化；線粒體功能；作用機制

Research Progress on the Mechanisms of AMPK Signaling in Lipid Metabolic Pathways Under Chronic High-Altitude Hypoxia

LIU Ze-yu¹, ZHANG Tong¹

1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016, P.R.China

Correspondence to: LIU Ze-yu; Email: liuzeyulzy@yeah.net

Abstract: Prolonged exposure to hypoxic conditions at high altitude imposes sustained physiological stress on the body's energy metabolism. Lipid metabolism, as a major pathway for energy provision and metabolic regulation, undergoes pronounced adaptive adjustment during hypoxic adaptation. Existing studies consistently indicate that adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), a central sensor of cellular energy status, plays a key regulatory role in hypoxia-associated remodeling of lipid metabolism. Evidence from animal models, tissue-level observations, and cellular studies has shown that chronic hypoxia is commonly accompanied by suppression of lipid synthesis pathways and enhancement of fatty acid oxidation, while the direction and magnitude of these changes vary across organs such as the liver, adipose tissue, and skeletal muscle. Alterations in lipid-metabolizing enzyme expression, mitochondrial function, and autophagy-related signaling are frequently

收稿日期：2025-08-06 返修日期：2025-12-18 錄用日期：2025-12-23 出版日期：2026-01-06

通信作者：liuzeyulzy@yeah.net

引用格式：劉澤宇, 張彤. 長期高原低氧環境下脂質代謝通路中 AMPK 信號作用機制的研究進展[J]. 醫學與健康科學, 2025, 1(2): 1-9.

observed alongside AMPK activation, suggesting that these processes are closely intertwined during metabolic adaptation to low-oxygen environments. Clarifying the physiological significance of this metabolic remodeling and its regulatory mechanisms may help deepen understanding of high-altitude adaptation and provide useful insights for research on metabolic disorders associated with hypoxic stress.

Key words: high-altitude hypoxia; lipid metabolism; AMPK signaling pathway; metabolic adaptation; fatty acid oxidation; mitochondrial function; mechanism

引言

高原環境的核心特徵是低氣壓與低氧分壓，這類環境會對人與動物的機體生理功能形成持續性複雜生理應激。機體長期處於高原低氧環境時需依靠多維度代謝調控機制維持內環境穩定狀態，能量代謝體系的重構過程被認定為低氧適應進程的核心環節。脂質代謝是機體能量供給及儲存的核心形式，在高原低氧適應過程中呈現尤為明顯的動態變化，其調控機制的失衡狀態既會降低機體能量利用的整體效率，也與多種代謝性疾病發生風險存在緊密關聯。

已有相關研究證實，高原低氧環境能夠誘導脂肪組織生理功能改變、肝臟部位脂質沉積量上升以及血脂相關指標異常波動，這些變化共同與代謝綜合征及心血管疾病的發病風險升高存在內在聯繫^[1]。低氧誘導因數（hypoxia-inducible factors, HIFs）被學界認定為在低氧誘導的代謝重程式設計過程中具備關鍵調控作用，但其調控作用的覆蓋範圍更多局限於糖代謝調控、血管生成過程等領域，難以對長期低氧環境下脂質代謝穩態的系統性調整進行全面深入闡釋。發掘低氧環境中具備更廣泛調控潛能的能量感知及代謝整合相關信號通路，已成為現階段高原代謝相關領域研究的核心方向之一。

5'-腺昔酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）是細胞內部感知能量狀態並調控整體代謝過程的核心分子樞紐，在脂肪酸合成過程、脂肪酸氧化反應以及膽固醇代謝調控等多個生理環節中均承擔關鍵調控功能。諸多研究成果證實，AMPK 不僅對能量匱乏、營養受限等傳統刺激因素具備高度敏感性，還能夠在低氧應激的生理條件下被快速啟動，其

信號通路的啟動狀態變化與脂質代謝相關途徑的適應性調控過程存在緊密聯繫^[2]。此類特性讓 AMPK 被學界認定為連接環境應激刺激與機體代謝體系重構的關鍵候選信號通路。

長期高原低氧環境中 AMPK 信號通路介導脂質代謝調控的相關研究，目前仍存在研究證據較為分散、機制闡釋觀點尚未統一的問題。已發表的相關文獻大多依託不同的動物實驗模型、組織樣本類型或細胞培養體系開展研究，所得出的相關結論在實驗干預條件、研究觀測尺度以及機制解釋側重點等方面均存在一定程度差異，尚未實現對關鍵分子信號通路與器官特異性調控效應的系統性整合分析。本文計畫以機制性綜述的研究視角，整合近年來動物體內實驗、組織水準觀測結果以及細胞體外研究的相關證據，系統梳理長期低氧環境中 AMPK 信號通路參與脂質代謝體系重構的核心分子機制，深入探討該信號通路在高原低氧生理適應過程中所具備的潛在生理價值。

1 高原低氧環境的生理特徵與機體適應機制

高原區域最顯著的環境屬性是大氣壓力降低及其引發的氧分壓同步下降。海拔高度持續攀升會導致外界環境中可供機體利用的氧氣含量出現明顯衰減。以具體海拔數值為例，所處位置達到約 3000 米高度時空氣內的氧分壓數值約為 16 千帕，僅為平原區域對應數值的 60%；海拔突破 4000 米時氧分壓則會進一步降低至 13 千帕以下^[3]。這種長期存在且持續作用的低氧暴露狀況會對哺乳動物的機體內環境穩態構成持久且深刻的生理挑戰，進而逐步誘導機體產生包含呼吸、迴圈、造血及代謝系統在

內的多維度適應性應答反應。

機體提升通氣總量、優化肺泡通氣效能以及改善肺泡—毛細血管介面的氧氣彌散效率等方式可部分緩解氧供不足帶來的生理影響。高原環境下動脈血中的氧分壓整體呈現降低態勢，但通氣驅動能力的增強以及相關結構功能的適應性調整能夠幫助機體維持相對穩定的氧氣攝取水準。已有相關研究結果顯示長期生活在高原區域的人群往往具備更為靈敏的通氣反應能力與更高效率的肺泡氣體交換功能，這一生理特徵被學界認定為與高原環境下的長期生存潛能存在密切關聯^[3]。

循環系統的適應性改變主要表現為心率加快與心輸出量提升，同時在紅細胞生成素(erythropoietin, EPO)的調控作用下紅細胞的數量與血紅蛋白的濃度會出現同步上升，以此實現單位體積血液攜氧能力的增強。血紅蛋白濃度的升高也可能導致血液黏稠度增加，進而給心血管系統帶來額外的生理負擔^[4]。高原環境下循環系統的適應性調整並非單一維度的有利變化，而是在氧氣輸送效率與心血管系統所承受代價之間構建的一種動態平衡狀態。

高原低氧環境對機體能量代謝系統產生的影響比呼吸和循環系統的調節機制更為複雜且具有持續性。多項相關研究結果表明長期的低氧暴露可能導致機體基礎代謝狀態發生改變，並引發脂質代謝相關途徑的結構性重構。脂肪酸作為一種能量密度較高的供能物質，其在肝臟、骨骼肌等能量消耗水準較高的組織中的利用模式在低氧條件下可能出現相應調整，但這種調整的具體趨勢並非完全統一，往往會受到組織類型差異、低氧暴露時間長度以及機體營養狀態等多種因素的綜合作用。有研究觀點指出在部分低氧適應的生理情境中，機體並非通過簡單的單一代謝途徑切換來維持能量供給，而是通過協調脂肪酸氧化與糖代謝過程的相互關係實現持續能量供應的保障，同時對代謝副產物的過度累積形成有效限制^[5]。

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)在這樣的代謝調節生理背景下逐漸被學界視為關鍵的能量感知與信號整合節點。AMPK 能夠精准感知細胞內腺苷酸單磷酸與三磷酸腺苷的比值變化，並依據這一變化趨

勢對多條代謝相關信號通路進行調控，其中包括對脂肪酸合成過程的抑制、對脂肪酸 β - 氧化過程的促進以及對線粒體功能相關生理過程的影響。低氧環境或能量應激的生理條件下 AMPK 啟動狀態的改變往往與脂質代謝途徑的適應性調整同步發生，這一生理現象已在多種不同的實驗模型中得到反復驗證^[2]。

內分泌系統的功能變化同樣參與到高原適應背景下的脂質代謝調節過程中。相關研究結果顯示高原環境可能導致機體胰島素敏感性改變、游離脂肪酸水準波動以及應激相關激素(如腎上腺素、去甲腎上腺素)的分泌狀態發生調整，這些變化都會對脂肪組織的動員與利用過程產生相應影響^[6]。脂肪組織分泌的激素因數(如瘦素與脂聯素)其表達水準的改變也直觀反映出脂肪組織的內分泌功能在低氧環境中所呈現的重新調節特徵。

現有研究成果進一步表明 AMPK 在高原低氧適應過程中發揮的生理作用往往與低氧誘導因數 HIF-1 α 、去乙醯化酶 SIRT1 等信號分子協同作用，共同構成多維度的信號交互調控網路，參與到細胞能量代謝、氧化應激應答及細胞存活調控等生理過程中^[2]。這種信號通路之間的交叉調節關係提示 AMPK 更有可能作為環境應激信號與機體代謝調控機制之間的關鍵連接樞紐，而非單一信號通路中的獨立調節因數。

高原低氧環境誘導的機體系統性適應過程中能量代謝相關信號通路的調整構成了重要的生理基礎。其中脂質代謝過程在不同組織類型與適應階段所呈現的可塑性變化不僅為深入理解機體在低氧環境下的長期適應機制提供了關鍵線索，也為後續圍繞 AMPK 信號通路展開的機制性探討構建了堅實的背景框架。

2 AMPK 信號通路在脂質代謝調控中的功能基礎

5'-腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是真核生物體內高度保守的絲氨酸 / 蘄氨酸蛋白激酶，始終被視作細胞能量狀態感知與代謝調控的核心樞紐。細胞

內 ATP 水準下降或 AMP、ADP 相對升高時 AMPK 可通過上游激酶 LKB1 或 CaMKK β 實現啟動，參與細胞對能量應激的適應過程並調控多條物質代謝相關信號通路，保障代謝內環境穩定。

脂質代謝調控過程中 AMPK 的核心功能體現在對合成與分解過程的協同調控。當前學界主流觀點認可 AMPK 啟動後會抑制耗能型合成反應並推動利於能量供應的代謝途徑。這類調控並非針對單一反應步驟而是通過作用於多種關鍵酶及轉錄調控因數構建相對系統化的代謝應答。AMPK 可直接對乙醯輔酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 進行磷酸化修飾，削弱其催化效能進而降低 malonyl-CoA 的產出量。malonyl-CoA 是肉堿棕櫚醯轉移酶 1 (CPT1) 的關鍵抑制因數，其含量下滑能夠促進脂肪酸進入線粒體參與 β -氧化過程^[7]。

AMPK 除直接調控代謝酶活性外還參與脂質合成相關基因表達的調控過程。諸多研究結果證實 AMPK 的活化狀態與脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 表達量下降及 SREBP-1c 等脂質生成相關轉錄因數活性受抑存在相關性。這類調控關係有助於在能量匱乏或應激情境中遏制脂質的過度合成，減少無謂的能量耗損及脂質堆積。

AMPK 的調控範圍覆蓋脂質代謝所涉及的細胞器層級。線粒體功能調控領域中 AMPK 能通過作用於 PGC-1 α 及 PPAR α 等信號軸，參與線粒體生物發生及氧化代謝效能的調控。骨骼肌、肝臟等代謝活躍組織內 AMPK 啟動往往伴隨線粒體數量及功能狀態的改變，這類變動有助於細胞在不同能量供需狀況下保持代謝靈活性，具體表現形式會隨組織類型及刺激條件的不同而存在差異^[8]。

不同器官內 AMPK 的代謝調控重心存在區別。肝臟中 AMPK 的作用多與脂質合成及糖異生過程的抑制相關聯。骨骼肌內其功能更多體現於推動脂肪酸攝取與氧化、支撐持續性有氧代謝。脂肪組織中 AMPK 不僅能影響脂解過程還可能通過干預脂肪細胞分化及脂質儲存過程，對全身脂質分佈產生間接作用。這類器官特異性調控模式表明 AMPK 的功能並非單一途徑的線性輸出，而是在不同代謝環境下

呈現差異化發揮。

低氧或能量匱乏情境中 AMPK 與缺氧誘導因數 HIF-1 α 的相互作用逐步成為研究熱點。部分研究觀點提出 AMPK 或可通過調控 mTOR 信號、自噬過程及蛋白質合成速率，與 HIF 介導的代謝重程式設計形成立交調控效應。這類調控關係在不同實驗模型中呈現出不統一的結果，作用方向與強度會受到細胞類型、缺氧程度及暴露時間等因素的制約。

AMPK 在脂質代謝中的功能呈現多層級、多環節的調控整合特徵而非單一信號軸的直接掌控。高原低氧這類複雜環境應激情境中 AMPK 信號與其他代謝及應激途徑的協同作用關係，為解析脂質代謝重塑過程提供了不可或缺的機制基礎，同時為後續探討低氧條件下的具體代謝變動構建了理論框架。

3 長期低氧對脂質代謝關鍵酶與通路的影響

持續置身高原低氧環境時機體代謝體系會經歷連續重新規劃，在氧耗受限前提下保障能量供給。脂質代謝是提供高能量密度底物的核心途徑，是這一代謝調整過程的重要環節。近年研究資料顯示慢性低氧可明顯改變多條脂質合成與分解途徑中關鍵酶的表達水準及活性狀態，進而轉變脂肪酸利用模式與膽固醇代謝程度。

脂質合成領域持續低氧能通過多種信號途徑弱化脂肪酸合成相關酶的表達。脂肪酸合成限速酶乙醯輔酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 在低氧環境中常因 AMPK 持續啟動發生磷酸化抑制，使 malonyl-CoA 生成量回落最終約束新生脂肪酸生成^[9]。脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) 的表達同樣呈現降低趨勢，尤其在肝臟與脂肪組織內這一變動與 SREBP-1c 轉錄活性的弱化存在一致性，暗示 AMPK 與 SREBP 調控軸之間可能存在協同作用關係。人體及小鼠的低氧暴露實驗模型中脂質合成相關酶的表達通常隨處理時長增加逐步走低，形成合成途徑的整體受抑態勢。

線粒體脂肪酸氧化環節低氧適應往往伴隨

代謝途徑重新分配。慢性缺氧情境下肉域棕櫚醯轉移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 的表達在多種組織中呈現升高趨勢。作為脂肪酸進入線粒體 β - 氧化的核心限速因數 CPT1A 表達增強通常被看作脂肪酸氧化能力提升的標誌。與此相對應長鏈醯基輔酶 A 脫氫酶 (ACADL) 等下游氧化酶的活性也有所強化，這一現象已在骨骼肌、心肌及肝臟等組織中觀察到。Song 等人 (2020) 在小鼠模型研究中指出慢性高原低氧暴露可明顯上調肝臟 CPT1A 的表達並改善高脂飲食誘導的脂肪肝表型，提示脂質動員與氧化增強在低氧條件下可能具備一定代謝保護價值^[2]。

膽固醇代謝同樣會受到低氧環境的調控影響。膽固醇合成途徑限速酶 3- 羥基 -3- 甲基戊二醯輔酶 A 還原酶 (HMG-CoA reductase, HMGCR) 的表達在低氧條件下可受到缺氧誘導因數 HIF-1 α 的負向調控。Luo 等人 (2023) 在慢性肝病相關模型中發現 HIF-1 α 不僅能抑制 HMGCR 的轉錄過程還可與 AMPK 信號協同弱化 SREBP-2 的活性，從而約束膽固醇的合成^[10]。這類調控方式可能有助於降低膜脂合成需求與內質網應激負荷，體現出細胞對低氧環境的適應性調整特徵。

不同組織中脂質代謝途徑的回應模式並非完全一致。褐色脂肪組織內儘管脂肪酸合成相關酶 (如 FAS) 的表達可能下降，但解偶聯蛋白 1 (UCP1) 的表達可在 AMPK 與 PGC-1 α 通路活化的背景下維持或升高，提示部分組織在低氧狀態下仍保留脂質氧化過程以支援產熱功能。這類組織特異性的調控模式反映出脂質代謝在不同生理需求下的可塑性特質。

長期低氧對脂質代謝的影響涵蓋酶活性調控、轉錄控制及能量通路重構等多個層面。相關研究證實低氧誘導的代謝變動並非僅表現為單一方向的「合成抑制或氧化增強」，而是多條信號通路在不同組織與條件下協同作用的結果。這為後續探討 AMPK、HIF-1 α 等關鍵信號因數之間的交互調控關係奠定基礎。

4 動物與組織水準下脂質代謝適應的研究證據

探究長期高原低氧環境中脂質代謝調控的組織及器官層面特徵，現有研究普遍運用不同物種動物模型在可控低氧場景下系統觀測脂質代謝相關指標。此類研究聚焦核心代謝酶的表達變動、能量利用方式的轉變及不同組織在低氧接觸過程中的結構與功能適應狀態。

小鼠與大鼠模型研究中常借助低氧艙模擬約 3500 – 5000 米海拔環境，持續暴露時長多處於 3 – 8 周區間。多項研究資料顯示慢性低氧處理能抑制實驗動物體重增幅並降低內臟脂肪占比，血漿游離脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 及酮體含量同步升高。這類變動通常被解讀為脂質動員強化與氧化利用比例提升的直接結果。組織學分析進一步證實肝臟內脂滴數量減少，心肌與骨骼肌中線粒體密度相對提升，體現出器官層面在能量供需匹配過程中的結構性調整趨勢。

肝臟作為脂質合成與分解的核心代謝器官，其對低氧暴露的應答在多種動物模型中呈現較高一致性。研究發現長期低氧環境下肝組織內脂肪酸合成相關基因 (如 FAS、ACC) 表達水準下滑，脂肪酸氧化相關酶 (如 CPT1A、ACADL) 則呈現上調態勢，同時伴隨 AMPK 磷酸化水準升高。這一變動模式被認為有助於抑制脂質合成並促進脂肪酸氧化，在能量受限環境中維繫代謝平衡。部分研究還指出上述低氧暴露條件下血清轉氨酶 (ALT、AST) 水準未出現明顯攀升，提示特定暴露強度與時程範圍內低氧未引發顯著肝臟功能損傷。

脂肪組織尤其內臟脂肪區域在低氧處理後同樣呈現明顯結構與功能變化。文獻記載顯示低氧環境下脂肪細胞體積縮小、脂滴數量減少，脂解相關蛋白 (如 HSL、ATGL) 表達增強，表明脂肪動員過程被啟動。褐色脂肪組織中部分研究觀測到解偶聯蛋白 UCP1 表達升高現象，這一變動可能與低氧環境下能量消耗調控及產熱需求調整相關，在同時伴隨低溫刺激的實驗條件中更為突出。

骨骼肌組織在慢性低氧暴露下的適應特徵主要體現為脂質沉積減少、線粒體相關酶活性增強及肌纖維類型比例變動。部分研究指出低氧環境下骨骼肌中慢肌纖維比例上升，這類纖維類型轉換被認為有助於提升有氧代謝能力並

降低氧化應激風險。信號層面觀察顯示肌肉組織中 AMPK - ACC 通路的啟動特徵與肝臟組織呈現相似趨勢，表明該能量感知機制在不同組織間具有一定通用性。

除成年動物模型外部分研究還關注低氧暴露的發育期影響效應。胎鼠或新生仔鼠模型中母體長期處於低氧環境可改變後代脂質代謝相關酶的表達模式。這類結果提示高原低氧的代謝效應或不局限於個體自身，還可能通過發育調控、內分泌信號或表觀遺傳機制對後代代謝特徵產生長期作用。

慢性低氧條件下脂質代謝的調控呈現明顯組織差異性與層級化特徵。肝臟、脂肪組織與骨骼肌在低氧暴露過程中均表現出不同程度的代謝途徑調整，這些組織層面的研究證據為進一步探討相關信號通路在低氧適應中的作用提供重要基礎支撐。

5 細胞水準下低氧相關脂質代謝調控的分子機制

組織與器官層面發現脂質代謝重塑現象後，相關研究進一步運用體外細胞模型對低氧條件下的分子調控機制開展更精準剖析。細胞實驗的核心價值體現在可於相對可控環境中分析信號通路的啟動特質及其與脂質代謝調節的關聯，常被用於補充動物實驗無法厘清的機制層面證據。

既有研究多運用低氧培養條件（通常為 1% – 3% O₂）對肝細胞、骨骼肌細胞及脂肪細胞等脂質代謝關聯細胞類型進行處置，複刻長期缺氧對細胞代謝狀態的影響。這些模型中 AMPK 活性的變動是多次提及的共性表現之一，常體現為 AMPK α 亞基 Thr172 位點磷酸化水準的上揚。這一現象在不同細胞類型中均能檢出，支撐 AMPK 作為能量應激感應分子的普遍應答屬性。

脂質代謝調控層面低氧條件下 AMPK 啟動常伴隨多種脂代謝關鍵酶表達變動。文獻記載肝細胞與脂肪細胞模型中脂肪酸合成相關基因（如 FASN、ACC1）的表達水準下滑，脂肪酸氧化相關因數（如 CPT1A、PPAR α ）則呈現

上調態勢。這類變動被認為有助於約束脂質合成並促進脂肪酸的氧化利用。部分研究通過遺傳或藥理學手段干預 AMPK 活性後，觀測到上述代謝關聯基因表達模式發生相應改變，從側面印證 AMPK 在低氧誘導脂質代謝調整中的調控作用。常用 AMPK 抑制劑（如 Compound C）本身存在一定非特異性，其結果解讀仍需結合其他證據開展審慎分析。

轉錄層面調控之外低氧條件下 AMPK 的啟動還與線粒體功能狀態密切相關。多項細胞研究指出能量受限或低氧應激背景下 AMPK 活化有助於維繫線粒體膜電位與整體功能穩定，並約束活性氧過量生成。這一作用被認為有助於降低脂肪酸氧化過程中潛在的氧化應激風險，維持代謝過程的可持續性。

在此基礎上 AMPK 與自噬通路的關聯也逐步成為研究焦點。既有證據顯示低氧刺激下 AMPK 可通過調控 ULK1 等自噬相關因數參與線粒體自噬過程的啟動。通過選擇性清除功能受損的線粒體，細胞得以維持相對健康的線粒體群體結構，為脂質代謝的持續開展提供支援。這一機制在多種細胞類型中均有報導，但其在不同低氧暴露條件下的精確作用模式仍存在差異。

AMPK 與低氧誘導因數 HIF-1 α 的關係同樣是細胞層面研究的關注重點。二者雖均可回應低氧刺激但在代謝調控中的作用取向並非完全一致。部分研究提示特定細胞模型與實驗條件下 AMPK 活化可能對 HIF-1 α 信號產生抑制效應，在糖酵解增強與氧化代謝維持之間形成動態平衡。這種相互作用具有明顯的情境依賴性，其結果可能受到細胞類型、低氧程度及營養狀態等多種因素的影響。

低氧條件下脂質來源與利用方式的變動也被部分研究關注。細胞對外源脂肪酸的攝取能力在部分模型中有所增強，可能與脂肪酸轉運蛋白（如 CD36）表達調控相關。與此同時 AMPK 對 mTOR 信號通路的抑制作用被認為有助於約束脂質儲存相關蛋白的合成，減少脂滴積累。這一調控軸為理解低氧環境下細胞脂質穩態的維持提供了全新視角。

近年來表觀遺傳調控在低氧 — 代謝適應

中的潛在作用也開始進入研究視野。有文獻報導長期低氧條件下部分脂質代謝相關基因啟動子區域的組蛋白修飾狀態發生改變，提示AMPK相關信號可能通過影響染色質結構參與代謝調控的長期維持。這一機制仍處於探索階段，其普遍性與生理意義有待進一步研究驗證。

低氧條件下AMPK信號通路與脂質代謝調控存在多層次關聯，涵蓋轉錄調節、線粒體功能維持、自噬過程及信號通路交互等多個方面。這些分子層面的證據為理解系統水準觀測到的脂質代謝重塑現象提供了機制背景，其具體調控模式仍呈現明顯的情境依賴性。

6 研究發現的生理意義與適應性解釋

持續置身高原低氧環境中脂質代謝途徑展現的重塑特徵並非單一代謝環節的被動調整，更可能體現機體在能量供給與氧氣約束雙重壓力下形成的綜合性適應過程。現有研究從動物模型、組織層面到細胞機制等不同維度切入，逐步勾勒出AMPK信號通路在此過程中承擔的整合功能，其通過作用於脂質代謝相關酶活性、代謝途徑走向及線粒體功能狀態參與低氧條件下的代謝重塑過程。

氧供不足環境裡遏制脂質合成、弱化能量密集型生物合成過程的活躍程度可減少ATP消耗並減輕細胞能量負荷。脂肪酸作為高能量密度底物其在部分組織中的氧化利用或可保障持續能量供給。不同代謝途徑在單位耗氧下的能量產出效率並無絕對優劣之分，受底物類型、組織屬性及代謝階段等多重因素影響。慢性低氧適應過程中機體更可能通過動態調節脂肪酸氧化、葡萄糖氧化與糖酵解的平衡關係，在能量供給穩定性與氧利用效率之間構建相對協調的狀態。AMPK介導的代謝調節正是這一動態協調過程的重要構成部分。

器官層面觀察肝臟脂質堆積的約束與骨骼肌線粒體功能的相對穩固可規避長期低氧狀態下顯著脂質代謝紊亂的發生。已有動物研究資料顯示脂質合成途徑的下調與脂肪酸氧化能力

的增強常伴隨血脂水準與胰島素敏感性的相對改善。這類變化不僅能維繫基礎代謝穩態，還可在一定程度上降低慢性缺氧條件下繼發性代謝異常的發生概率。

適應特性層面深入分析高原常駐動物與人群在脂質代謝調節中展現的特質表明相關代謝路徑或已融入長期穩態調節體系。部分高原人群呈現較低血脂水準與較強脂質動員能力，這類現象通常被認為與遺傳背景、內分泌調節及能量代謝途徑的長期適應性調整相關。AMPK相關信號軸在其中扮演的角色仍需結合遺傳學研究與功能驗證進一步闡明。

應用維度上這些機制性認知為代謝相關疾病的防治提供了全新觀測角度。針對AMPK信號通路的調節方案已廣泛應用於肥胖、脂肪肝及代謝綜合征等疾病的研究領域。高原低氧適應所揭示的代謝重塑模式為理解能量限制條件下的代謝調節機制提供了可參考的生理樣本，其向臨床干預轉化仍需審慎評估適應背景與病理狀態的差異。

AMPK介導的脂質代謝調節在高原低氧適應過程中呈現多層級、條件依賴的整合屬性。其作用不局限於單一代謝途徑的增強或抑制，而是在能量供給、氧利用效率與細胞穩態維持之間建立相對協調的調節關係。這一認知為深入理解極端環境下的生理適應機制以及完善相關代謝干預策略的理論基礎提供了有益線索。

7 研究展望與應用前景

聚焦持續高原低氧環境中脂代謝調節機制的探索，近年已在系統維度及分子維度構建起相對明晰的認知體系，其中AMPK信號通路在代謝整合中的關鍵價值逐步凸顯。當前研究多聚焦於部分核心節點，對各類調節通路的層級關聯、情境依賴性與長期作用效果的認知尚顯不足，為後續探索預留廣闊延伸空間。

機制維度上AMPK與其他低氧回應相關信號通路的交互作用尚需深入厘清。現有研究證據表明AMPK或與HIF、SIRT、PPAR等信號軸在代謝重塑過程中構建協同或制衡關聯，這類關聯是否具備組織特異性、是否隨低氧接觸時長改變當前仍缺乏系統性比對。後續研究

結合單細胞轉錄組、空間轉錄組等技術方法從細胞異質性與組織微環境視角解析 AMPK 相關調控網路，可助力更精准闡釋低氧條件下脂代謝調節的層級架構。

個體差異相關因素仍是當前研究的薄弱環節。性別、年齡及遺傳背景等要素均可能影響脂代謝狀態與 AMPK 信號通路的敏感程度。不同性別在激素水準與脂肪分佈上的差異或改變低氧環境下代謝通路的回應模式，隨年齡增長出現的代謝靈活性下降亦可能制約適應性調節能力。後續通過構建涵蓋不同性別、年齡階段及遺傳背景的動物模型或結合人群縱向追蹤資料，可助力建立更具闡釋力的代謝適應模型。

當前多數關於低氧—AMPK—脂代謝關聯的證據仍源自細胞實驗或模式動物研究，人群層面的直接佐證相對匱乏。強化對高海拔常住人群脂代謝特徵、生物標誌物變動及相關基因表達模式的系統調研，可有效填補基礎研究與實際生理適應之間的鴻溝。不同高原人群間的代謝差異也可能為解析人類在極端環境中的長期適應機制提供有價值的線索。

應用維度上作為代謝調節核心節點的 AMPK 已成為代謝性疾病研究領域的關注焦

點。以二甲雙胍 (metformin)、5-氨基咪唑-4-甲醯胺核糖核苷酸 (AICAR) 等為代表的 AMPK 調節劑，在改善胰島素敏感性與脂代謝方面已積累一定研究基礎。高原低氧適應所揭示的代謝調節模式為這類干預策略提供全新生理參照，其實際應用仍需充分考量劑量適配性、組織選擇性及長期安全性等問題。

此外間歇性低氧訓練或高原艙類比等人工類比低氧暴露的非藥物干預方式，近年在運動醫學與康復領域逐步獲得關注。這類干預可能通過啟動內源性代謝調節通路提升機體對能量底物切換的適應能力，其適用人群範圍、干預強度標準及長期作用效果仍需在嚴格控制條件下深入評估，方能拓展至更廣泛的健康管理或疾病干預場景。

以 AMPK 為核心的脂代謝調控網路為解析機體在高原低氧環境中的適應過程提供重要切入點。伴隨多組學技術的發展與人群研究的逐步深化，該領域有望在機制解析與應用探索之間建立更緊密的關聯，進而為高原生理研究及相關代謝問題的干預策略提供更堅實的科學支撐。

參考文獻：

- [1] Siques P, Brito J, Ordenes S, et al. Involvement of overweight and lipid metabolism in the development of pulmonary hypertension under conditions of chronic intermittent hypoxia[J]. *Pulmonary Circulation*, 2020, 10(1 Suppl): 42-49. DOI:10.1177/2045894020930626.
- [2] Song K, Zhang Y, Ga Q, et al. High-altitude chronic hypoxia ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating mitochondrial and AMPK signaling[J]. *Life Sciences*, 2020, 252: 117633. DOI:10.1016/j.lfs.2020.117633.
- [3] Murray A J. Energy metabolism and the high-altitude environment[J]. *Experimental Physiology*, 2016, 101(1): 23-27. DOI:10.1113/EP085317.
- [4] O'Brien K A, Simonson T S, Murray A J. Metabolic adaptation to high altitude[J]. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 2020, 11: 33-41.
- [5] Murray A J. Metabolic adaptation of skeletal muscle to high altitude hypoxia: how new technologies could resolve the controversies[J]. *Genome Medicine*, 2009, 1(11): 117. DOI:10.1186/gm117.
- [6] Gangwar A, Paul S, Ahmad Y, et al. Intermittent hypoxia modulates redox homeostasis, lipid metabolism associated inflammatory processes and redox post-translational modifications: Benefits at high altitude[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 7899. DOI:10.1038/s41598-020-64848-x.

- [7] Fang C, Pan J, Qu N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease[J]. Frontiers in Physiology, 2022, 13: 970292. DOI:10.3389/fphys.2022.970292.
- [8] Dong J, Li M, Peng R, et al. ACACA reduces lipid accumulation through dual regulation of lipid metabolism and mitochondrial function via AMPK-PPAR α -CPT1A axis[J]. Journal of Translational Medicine, 2024, 22(1): 196. DOI:10.1186/s12967-024-04942-0.
- [9] García-Fuentes E, Santiago-Fernández C, Gutiérrez-Repiso C, et al. Hypoxia is associated with a lower expression of genes involved in lipogenesis in visceral adipose tissue[J]. Journal of Translational Medicine, 2015, 13: 373. DOI:10.1186/s12967-015-0732-5.
- [10] Luo M, Li T, Sang H. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in hepatic lipid metabolism[J]. Journal of Molecular Medicine, 2023, 101: 487 – 500. DOI:10.1007/s00109-023-02308-5.

版權聲明

© 2025 作者版權所有。本文依據“知識共用署名 4.0 國際授權合約”（CC BY 4.0）以開放獲取方式發佈。該許可允許使用者在任何媒介中自由使用、複製、傳播與改編文章（含商業用途），惟須明確署名原作者及出處，並注明所作修改（如有）。完整協議詳見：<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.zh-hans>

出版聲明

所有出版物中的陳述、觀點及資料僅代表作者及供稿者個人立場，與 Brilliance Publishing Limited 及/或編輯人員無關。Brilliance Publishing Limited 及/或編輯人員對因內容所提及的任何理念、方法、說明或產品所導致的人身或財產損害概不負責。