



在线全文

糖代谢对高原环境的适应与疾病*

张成慧¹, 邹云红¹, 王溯源¹, 李明霞¹, 田浩明², 李舍予^{2Δ}

1. 西藏自治区人民政府驻成都办事处医院 内分泌代谢科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041)

【摘要】 高原地区由于高海拔,具有强紫外线、低含氧量、低温度、低湿度的复杂环境特征。这些特征的环境造成独特的饮食、生活方式及生理适应性改变。其中,糖代谢在初入高原和久居高原会发生不同的特征性适应性调整。通常,初入高原人群会经历暂时性的血糖升高,在久居高原后血糖逐渐降低,甚至低于其低海拔地区的水平。总体而言,目前的观察性研究指出高原人群的糖尿病发生风险更低。但全球不同高原地区人群的糖代谢情况存在差异,提示高原对机体糖代谢的重塑远非单调关联。本文综述了高原环境的不同组分、高原特征性生活方式及社会经济发展水平等因素对糖代谢及相关疾病的影响及潜在机理,为开展高原糖代谢研究提供参考。

【关键词】 高原 低压低氧 葡萄糖代谢 糖尿病 综述

Adaptive Regulation of Glucose Metabolism and Diseases in High-Altitude Areas ZHANG Chenghui¹, WU Yunhong¹, WANG Suyuan¹, LI Mingxia¹, TIAN Haoming², LI Sheyu^{2Δ}. 1. Department of Endocrinology and Metabolism, Hospital of Chengdu Office of the People's Government of Tibet Autonomous Region, Chengdu 610041, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Δ Corresponding author, E-mail: lisheyu@gmail.com

【Abstract】 High-altitude regions, characterized by their elevated altitude, are subject to a complex set of environmental conditions including intense ultraviolet radiation, low oxygen levels, low temperatures, and low humidity. These distinctive environmental features lead to unique dietary patterns, lifestyles, and physiological adaptations. Notably, individuals who have just moved into high-altitude areas and those who live there on a long-term basis undergo specific adaptive adjustments in glucose metabolism. Typically, newcomers experience transient elevations in blood glucose levels, which gradually decline after prolonged residence at high altitudes to levels even lower than those found at low altitudes. In general, current findings of observational studies generally suggest a decreased risk of diabetes mellitus among populations inhabiting high-altitude regions. However, the glucose metabolism varies among populations from different high-altitude regions across the world, which indicates that the reshaping of glucose metabolism induced by high altitudes is a complicated phenomenon. This article provides an overview of the impact of various components of high-altitude environment, characteristic lifestyle factors, and socioeconomic development levels on glucose metabolism and the related diseases and the potential mechanisms involved. The aim is to offer valuable insights for researchers investigating glucose metabolism in high-altitude settings.

【Key words】 High altitude Hypobaric hypoxia Glucose metabolism Diabetes mellitus

Review

在地理学上高原是指海拔高度在1 000 m以上,相对高度500 m以上的地区。全球至少有5.7%的人口生活在高原地区^[1]。在中国,约16.7%国土属于高原地带,居住着约6 000万人口。每年还有约4 000万人因工作或旅游而进入这些地区。医学上,高原地区的特定环境特征,如低气压、低氧、低温、长日照时间、强烈的紫外线辐射、干燥气候和较大的风速,对人体产生了一系列生理和病理影响^[2]。尽管这些环境因素都可能促进急性和慢性高原病

的发展,但低压低氧被认为是主要的原因。人体通过多种机制适应于高原,例如增加呼吸频率、提高心率和增加血红蛋白浓度^[3]。这些适应性调整对心血管、呼吸、肿瘤等不同系统可能带来不同的正性或负性影响^[4]。其中糖代谢的适应性改变与高原地区不同环境、人文及社会因素均具有复杂的交互关系。目前机制尚不十分清晰。本文从高原地区不同环境因素(如低压低氧、低温低湿、强紫外线辐射、空气质量等)及相关生活方式和社会经济发展水平综合阐述初入及久居高原地区人群的糖代谢适应性调节机制,以期为高原糖代谢异常患者的治疗提供新的思路。

1 低海拔人群在进入高原后血糖的变化

低海拔人群短期暴露于高海拔对血糖的影响已被证

* 国家自然科学基金(No. 72342014)、西藏自治区科技厅自然科学基金重点项目(No. XZ202201ZR0037G)、西藏自治区科技计划项目“揭榜挂帅”专项(No. XZ202303zy0011G)和四川大学华西医院1-3-5卓越人才项目(No. ZYYC24001)资助

Δ 通信作者, E-mail: lisheyu@gmail.com

出版日期: 2024-11-20

明与暴露时间有关。一般来说在最初的2~3 d内会出现一过性高血糖,这种高血糖会随着暴露的持续而减弱^[5]。有研究发现,急性低氧暴露可使健康男性出现葡萄糖耐受降低^[6]。这种最初的一过性高血糖可能部分由于应激激素水平的升高,主要是儿茶酚胺和皮质醇的增加^[7]。还有研究报道高海拔暴露可导致胰岛β细胞功能障碍,导致相对缺乏胰岛素,从而出现高血糖^[8]。

随着暴露时间的延长,机体逐渐习服高原后,反而对葡萄糖稳态有潜在益处。动物研究显示暴露于8%的氧浓度时,空腹血糖在1周后从基线时的5.56 mmol/L下降至3.06 mmol/L,3周后低于2.22 mmol/L。胰岛素水平在24 h内升高,在1周时恢复正常^[9],提示缺氧可以单独改变全身葡萄糖稳态。低海拔居民暴露于高原3~8周后其空腹血糖显著降低^[10]。另一项前瞻性研究发现来自广州的健康成年人在海平时测得空腹血糖为5.26 mmol/L,在西藏林芝暴露12个月空腹血糖下降至4.79 mmol/L^[11]。

这些研究表明,长期暴露于高原可能会使低海拔居民的血糖下降,这种益处似乎随着迁移到低海拔而消失^[5]。相反,高原人群在迁移到低海拔时血糖可能会升高,提示高原对葡萄糖代谢的影响是一个获得性过程。

2 长期居住在高原的人群其血糖特点及糖尿病患病率

根据现有研究,与居住在低海拔地区的居民相比,长期居住在高原的人群有较低的空腹血糖,这些差异在健康

成人、孕妇、新生儿中均有报告,并且和体质量指数无关^[5]。有学者估算出居住在海拔3 000 m以上的成年男性和女性的空腹血糖中位数分别为4.5 mmol/L和4.0 mmol/L,而低海拔居民则为5.0 mmol/L和4.8 mmol/L^[5]。此外,世居高海拔人群有更好的糖耐量水平^[15, 12]。

既然高原人群有较低的空腹血糖及较好的糖耐量水平,是否其糖尿病的患病率更低呢?高原与糖尿病患病率(指2型糖尿病)之间的负相关关系已经在不同人群中得到了证实,见表1。美国的研究发现与低海拔居民相比,生活在海拔1 500~3 500 m之间的居民患糖尿病的风险降低12%,对多个混杂因素(包括年龄、性别、体质量指数、种族、体力活动、空气污染、医疗保险覆盖范围、教育水平、收入、城市化和纬度等)校正后,这一关联仍然不变。相比之下,居住在500~1 499 m之间的人群与低海拔人群之间没有显著差异,这表明1 500 m高度是一个重要的分界点^[18]。与其他高原地区的研究相似,我国居住在青藏高原的居民糖尿病患病率也较低^[15, 21]。2018年我国糖尿病患病率调查一共包括汉族、维吾尔族、壮族、回族和藏族(包括青海和西藏两省区)五个民族,结果显示汉族患病率最高(12.8%),藏族为6.5%^[21]。一项对西藏自治区的藏族人群进行的调查显示,和低于3 500 m居民相比,生活在3 500~3 999 m之间的人群患糖尿病的风险降低了65%,生活在4 000 m以上的人群则降低了89%^[15]。

现有的大部分研究表明,生活在高原与糖尿病患病率较低之间存在联系。然而由于这些研究为横断面调

表 1 不同高原地区糖尿病患病率调查
Table 1 Prevalence of diabetes mellitus in different high-altitude regions

Population	Altitude/m	<i>n</i>	Age/yr.	Diagnosis criteria	Crude prevalence/%	Age-adjusted prevalence/%	Reference
Sana, Yemen	2 300	498	25-65	WHO, 1999	4.6		[13]
Lhasa, China	3 658-4 200	1 289	≥18	WHO, 1999, or self-report	2.9		[14]
Changdu, China	3 200-4 500	1 659	≥18	WHO, 1999, or self-report		6.2	[15]
Spiti Valley, India	3 900	242	≥20	FBG≥7.0 mmol/L	0.4		[16]
	3 100	171	≥20	FBG≥7.0 mmol/L	4.1		
Peru	≥3 000	959	≥20	FBG≥7.0 mmol/L	0.9		[17]
	1 000-2 999	808	≥20	FBG≥7.0 mmol/L	1.6		
	<1 000	2 425	≥20	FBG≥7.0 mmol/L	2.9		
US	<1 500	NA	≥20	Self-report		9.1	[18]
	≥1 500	NA	≥20	Self-report		6.4	
Mustang District, Nepal	3 570	188	≥18	HbA1c≥6.5%	4.6		[19]
Peru	Sea-level sites	NA	≥25	FBG≥7.0, or self-report	8.2		[20]
	High-altitude sites	NA	≥25	FBG≥7.0, or self-report	4.5		

FBG: fasting blood glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin.

查,无法确定因果关系。关于糖尿病发展过程中地理差异的纵向研究很少,有限的研究还得出相反的结论。秘鲁的一项前瞻性队列研究发现,在平均随访2.5年后,与海平面居民相比,高原居民(海拔3 825 m)新发糖尿病比海平面居民高1.58倍^[22]。另一项前瞻性研究则得出相反结论,得克萨斯州圣安东尼奥(海拔198 m)的低收入墨西哥裔美国人经年龄和性别调整的糖尿病发病率显著高于墨西哥市(海拔2 240 m)居民的2.02倍^[23]。以上两个研究结果不一致的原因可能是高原人群和低海拔人群之间存在大量不可校正的混杂因素,如生活习惯、文化差异、种族差异以及社会经济差异等。因此,在讨论高原与糖代谢的关系上,不应该把高原本身作为一个单纯的暴露,而应将其拆解为不同暴露组分对糖代谢的影响。我们将从生活环境、生活习惯以及社会经济角度的角度来探讨高原地区较低的血糖水平以及糖尿病患病率的机制。

3 高原各种暴露组分对糖代谢的影响

3.1 高原环境

3.1.1 低压低氧

高原环境下,由于海拔升高,空气中氧分压降低,致使机体吸入气体的氧分压不足,血液在肺内得不到充分的氧合,导致血液中氧分压下降,血氧含量和血氧饱和度降低,造成低氧,甚至出现低氧血症。在高原环境生活的生物和人类都发展出一系列适应低氧环境的对策。其中低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是机体应对低氧的关键调节因子,参与细胞对低氧条件的适应性反应^[24]。HIF包括HIF-1、HIF-2和HIF-3,均有一个氧敏感的 α 亚基和相同的 β 亚基组成。 α 亚单位严格受到氧气浓度的调控,在氧水平足够的情况下, α 亚基的半衰期只有5~10 min。在缺氧时, α 亚基变得稳定并在细胞质内积累,并与 β 亚基形成二聚体,启动促进缺氧适应的基因转录。目前对HIF-1和HIF-2的研究较多,各自调节不同的靶基因。目前已发现100种HIF下游的靶基因,包括葡萄糖代谢、血管生成和红细胞生成等^[25]。葡萄糖是人类赖以生存的能源物质。在低氧条件下,糖代谢会发生适应性改变,HIF介导的细胞适应性反应在其中发挥着重要的作用。

3.1.1.1 低氧刺激外周组织对葡萄糖摄取增加

葡萄糖是水溶性物质,在通过细胞脂质双分子层时需要借助葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)介导进入细胞内,GLUT的量直接影响葡萄糖的跨膜转运。人体中的GLUT有14种,目前研究较清楚的是GLUT1、GLUT2、GLUT3和GLUT4,他们负责向人体的不同组织转运葡萄糖:GLUT1主要负责葡萄糖进入红细胞和跨越

血脑屏障, GLUT2主要在肝、脾、小肠等内脏细胞中发挥作用, GLUT3负责为神经系统摄取葡萄糖, GLUT4则是肌肉(骨骼肌和心肌)和脂肪组织的主要葡萄糖转运蛋白^[26]。研究表明GLUT1和GLUT3在哺乳动物中的表达是由HIF-1介导的,其通过增加GLUT1和GLUT3的表达来促进葡萄糖的摄取^[25]。

GLUT4表现出对胰岛素、肌肉收缩和低氧等其他刺激高敏感的膜运输能力,在全身葡萄糖稳态和胰岛素抵抗的调节中起重要作用^[27]。体外研究表明,低氧通过激活肌细胞中的GLUT4转位来刺激葡萄糖转运^[28]。健康人在低氧时肌细胞膜中的GLUT4比常氧时高30%,缺氧可能通过胰岛素非依赖途径增加肌膜GLUT4的蛋白含量,从而降低葡萄糖对高血糖的反应^[29]。研究证明HIF-1是GLUT4介导的骨骼肌细胞葡萄糖摄取的决定因素^[30]。低氧可激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路,后者也可促进GLUT4异位到细胞膜加快葡萄糖的跨膜转运^[31]。

3.1.1.2 低氧促进无氧糖酵解途径增强

高原地区的低氧环境改变了代谢底物的利用。在组织缺氧的情况下,细胞主要倾向于使用葡萄糖作为代谢底物,葡萄糖的有氧代谢通路受阻,无氧糖酵解途径增强,并减少对游离脂肪酸的摄取和利用^[32]。当氧平衡恢复时,细胞通常可以将其主要代谢策略恢复为氧化磷酸化。这其中HIF-1发挥着重要的作用, HIF-1已被证明可以有效上调许多糖酵解酶的表达,导致无氧糖酵解途径增强^[33]。HIF-1诱导丙酮酸脱氢酶激酶1的转录,减少代谢物进入三羧酸循环,从而抑制低氧条件下的氧化磷酸化^[34]。HIF-1还诱导线粒体自噬以应对低氧,从而通过降低活性氧的产生,在缺氧细胞中发挥保护作用。

3.1.1.3 低氧环境下肝脏糖异生减少,糖原生成增加

胰岛素可启动多种肝脏代谢反应,通过磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路抑制糖异生以及诱导糖原合成和脂肪生成。低氧环境激活HIF-2,通过直接和间接诱导胰岛素受体底物2来增强肝脏胰岛素信号传导,抑制肝脏糖异生,诱导糖原生成和脂肪生成,从而降低血糖^[35]。此外,在低氧条件下,肝脏中AMPK通路激活,通过磷酸化作用抑制糖原合成酶,减少肝糖原合成^[36]。HIF-1也可通过诱导糖原合成酶-1和蛋白质磷酸酶1调节亚单位促进糖原生成,增加肝脏和其他组织中糖原的产量。

总之,在低氧环境下糖代谢发生了适应性变化。低氧激活了HIF通路,其介导的细胞适应性反应参与了糖代谢过程来影响血糖。具体来说, HIF-1通过影响GLUT和

糖酵解酶从而促进葡萄糖转运和糖酵解, HIF-2通过PI3K/AKT信号通路抑制糖异生。还有其他途径如AMPK途径参与其中, 共同导致持续低氧环境下的血糖下降。HIF通路和AMPK通路在糖代谢中的作用也为2型糖尿病提供了新的治疗方法, 如二甲双胍激活AMPK通路是其发挥降糖作用的机制之一^[37]。

3.1.2 低温低湿

寒冷是高原环境中不可避免的应激源。环境温度随着海拔高度降低, 海拔每升高1000 m温度下降约6.5℃。因此在同一纬度, 高原地区通常比低海拔地区更冷。研究发现寒冷与2型糖尿病密切相关。有学者发现, 平均温度每升高1℃, 年龄校正的糖尿病发病率增加0.0314%^[38], 其机制可能与寒冷暴露增加激活棕色脂肪组织活性有关^[39]。动物研究表明, 暴露在低温环境中可以消解肥胖引发的慢性炎症, 改善饮食诱导的肥胖小鼠胰岛素敏感性和葡萄糖耐量, 这一过程依赖于棕色脂肪组织在寒冷刺激时产生的一种天然分子^[40]。其他动物研究提示暴露于低温环境下的小鼠棕色脂肪组织被显著激活, 并加速对葡萄糖的摄取^[41]。在人体中的研究发现寒冷暴露后较高的棕色脂肪组织活性与较低的血糖和糖化血红蛋白水平相关^[42]。有学者将8例2型糖尿病患者暴露于寒冷环境中(14~15℃)10 d后, 外周胰岛素敏感性增加了约43%^[43]。研究显示, 相对湿度每增加1%, 患糖尿病的可能性增加12%^[44]。以上的证据表明, 高海拔地区较低的糖尿病患病率可能与低温低湿的环境有关。

3.1.3 强紫外线

太阳紫外线主要是指太阳光谱中波长在100~400 nm范围的电磁波。到达地面的紫外线(ultraviolet, UV)主要由UVA和少量UVB组成, 其中UVA超过95%。高原大气稀薄, 过滤掉的紫外线辐射少于海平面, 因此高原居民暴露于更强的紫外线辐射。过度的紫外线暴露会带来风险和副作用, 但是紫外线暴露会诱导皮肤产生一氧化氮(nitric oxide, NO)和维生素D, 这似乎有助于预防各种慢性疾病^[45]。近年来, 也有研究发现紫外线对于代谢的影响。在瑞典女性中, 阳光暴露与2型糖尿病发病率之间存在剂量依赖性负相关^[46]。一篇系统综述支持了这一观点, 强调阳光暴露在降低2型糖尿病发病风险方面的潜在益处^[47]。在过去, 阳光照射的益处仅归功于维生素D。一项对高脂喂养小鼠进行的研究中, 长期暴露于紫外线可降低空腹血糖和胰岛素水平, 改善葡萄糖耐量, 减轻胰岛素抵抗, 并减少体质量增加, 这些代谢的益处并不是维生素D介导的, 而是依赖于UVA诱导的皮肤释放的NO^[48]。NO可以改善胰岛素敏感性和糖代谢, 并且可以增强脂肪

组织的葡萄糖摄取、胰岛素分泌和能量消耗^[45]。

理论上高原上较强的紫外线更容易合成维生素D。但最近的数据表明高海拔地区与维生素D缺乏之间的关联似乎与预期相反, 在哥伦比亚全国性的调查研究中发现, 海拔每升高100 m, 维生素D不足的风险增加4%。作者推测, 这些高海拔地区寒冷、恶劣的环境条件需要全年穿着保护性的服饰, 待在室内的时间也更多, 从而限制了阳光照射和维生素D的合成^[49]。皮肤NO的产生主要由UVA诱导, 其不容易受衣物阻隔。可以推测, 高原较强的UVA辐射与较低的糖尿病患病率有关, 其机制可能与诱导产生的NO有关。未来需要进一步的研究来阐明确切的机制, 并确定紫外线辐射的最佳剂量和暴露时间。

3.1.4 空气污染

糖尿病的发生与环境因素有关, 空气污染是重要的环境影响因素。空气污染可能促发胰岛素抵抗和全身慢性炎症, 这是2型糖尿病发生的关键机制^[50]。长期暴露于高水平空气污染物与2型糖尿病发病风险显著增加相关。一项纳入10项前瞻性队列的系统评价结果显示, PM_{2.5}、PM₁₀和NO₂浓度每增加10 mg/m³, 2型糖尿病的发病风险分别增加1.39、1.34和1.11倍^[51]。我国的一项队列研究显示, PM_{2.5}、黑炭、铵态氮、硝态氮、有机质和土壤颗粒与糖尿病呈正相关, 并且在65岁以上的人群中相关性更强^[52]。许多高原地区与工业和汽车相关的污染较少, 细颗粒物浓度随着海拔的升高而下降^[53]。似乎可以认为高原地区较好的户外空气质量与2型糖尿病患病率较低有关。

然而不容忽视的是高原农村和牧区室内空气污染的问题。室内空气污染主要是由室内使用煤和生物质燃料(如动物粪便、木材、作物残渣)引起的, 而使用固体燃料做饭和取暖在高原地区农村和牧区家庭中很常见, 这些人群获得清洁燃料的机会更有限。此外, 高原地区更极端的气候条件会限制室内通风, 因此高原地区尤其是农村、牧区受到室内空气污染的影响更严重, 这在秘鲁高海拔地区农村和青藏高原牧区均有报道^[54-55]。因此在未来应注重高原地区清洁能源的使用, 加强对脆弱人群的保护。

3.2 生活方式

3.2.1 饮食习惯

高原地区独特的环境孕育出了不同的饮食文化, 这些饮食习惯的差异影响着高原居民的血糖水平。藜麦原产于南美洲, 主要生长在秘鲁、玻利维亚、厄瓜多尔、智利, 被南美洲安第斯人称为“黄金谷物”, 是富含多种维生素、矿物质、不饱和脂肪酸、膳食纤维、蛋白质的必需氨基酸^[56]。它能产生多种广谱生物活性的次生代谢物, 动

物研究表明藜麦中的结合多酚可以抑制 α -葡萄糖苷酶活性,延缓餐后血糖升高^[57]。在秘鲁安第斯山脉,薯类的地茎和谷物构成了饮食的主要成分。在西藏,作为主食的青稞营养成分丰富,富含多酚及 β -葡聚糖生物活性成分。动物研究发现青稞可降低空腹血糖并改善口服葡萄糖耐量^[58],它可以通过细胞凋亡和促进细胞增殖来改善 β 细胞功能障碍^[59],被《成人糖尿病食养指南(2023版)》列为推荐杂粮。

世居高原环境的人群通常更体现传统牧区饮食与生活方式。我国雅鲁藏布江流域14个农业县的藏族人口的膳食调查发现,成年男性和女性的能量摄入分别为中国膳食营养素参考摄入量的78%和84%,除肉类和大豆坚果超过推荐摄入量外,其他食物的摄入量均未达到推荐值,其中,水产品、蔬菜、乳制品、谷类和水果摄入量严重不足^[60]。世居高海拔牧区的成年人整体能量和蛋白质摄入量均接近中国膳食营养素参考摄入量,但脂肪和钠的摄入量显著高于参考摄入量,维生素C等其他类型的营养摄入量较低^[61]。

这一生活方式也体现了高原环境中糖脂代谢的适应性调节。在针对生活在四川省横断山脉海拔落差较大的高海拔山区的嘉绒藏族的一项研究发现,每日能量摄入和脂肪供能占比随海拔升高而增加,在海拔3 300 m以上的藏族人群中脂肪供能甚至高达50%以上^[62]。然而,高海拔高能量高脂肪人群的血脂水平并没有显著增加,这可能与高海拔山区居民能量消耗大、缺氧环境下能量物质有氧代谢效率降低有关。值得注意的是,该人群中甘油三酯水平与能量过剩和精制食品摄入过多呈正相关,总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平与脂肪供能百分比却呈负相关^[62]。另一项针对青海省高海拔地区的藏、汉居民的调查发现,脂肪摄入较高的藏族人群中,血脂异常以高TC血症、高LDL-C血症为主,而以碳水化合物饮食为主的汉族居民则以高甘油三酯血症为主,而两民族中低HDL-C血症的发生率均很低^[63]。这也提示,高原居民的宏量营养素摄入占比很可能与其糖脂代谢健康情况密切相关。而高原环境下的健康饮食结构可能与平原地区有所差异,有待进一步研究。

3.2.2 基础代谢率和体力活动

基础代谢率是维持个体生存所需的最低能量消耗或必需的能量消耗。在成年人中,很大一部分能量分配给基础代谢,以维持血液流动、呼吸和组织活动等身体功能。有研究发现在进入高原的最初几天,基础代谢率在海拔3 650 m和3 800 m的地区分别增加了6%和10%,随着

时间的推移,基础代谢率降低^[64]。其他研究也观察到初进入高原后基础代谢率的增加,并被认为是体质量下降的原因之一,基础代谢率增加原因可能与心肺做功增加、交感神经活性增加和甲状腺激素活性增加有关^[65]。然而,比较低海拔人群和高原人群的基础代谢率的研究较少,并未发现两个人群之间存在差异^[66],但这些研究所纳入的参与者较少,未来还需要较大样本的对比研究。

过去曾认为高原崎岖的地形带来了更多的体力活动消耗,但随着经济的发展,传统的生活方式已发生了转变,很多高原农牧民也已改变生活方式,如汽车转场代替步行转场,骑着摩托车放牧代替了骑马和步行放牧等,这些都使得高原居民减少了户外活动时间。寒冷多风的环境限制了居民的户外体力活动。研究显示在冬季,步行、中度或更高强度的身体活动都有所减少^[67]。在我国的调查中,西藏自治区居民的体育锻炼率仅为11.5%,为全国最低水平^[68]。

3.3 社会经济因素

由于地理环境、自然资源等因素的限制,高原地区的社会经济条件普遍较低。我国学者的研究发现,高原地区是县域经济发展的洼地,县域经济密度随海拔升高呈下降趋势,但高海拔的负面影响呈逐年下降趋势^[69]。根据我国2023年国民经济和社会发展统计公报显示,位于青藏高原的青海和西藏两省区国民生产总值(gross domestic product, GDP)处于全国最后一梯队, GDP总量少于1万亿元。西藏和青海省的人均GDP排名分别为全国31个省市的22名和24名。然而不可忽视的是2023年西藏自治区GDP实际增速为9.5%,是全国最高的省份,而青海省GDP增速也超过全国平均水平。

社会经济条件与2型糖尿病密切相关。在我国成年人中,家庭收入较高的男性和女性均与糖尿病患病和发病呈正相关^[70]。尼泊尔的研究发现,同样是居住在高原地区(海拔2 800 m),城市居民的糖尿病风险高于农村居民(9.2% vs. 2.9%),这提示城市 and 农村的社会经济差距在其中可能发挥着重要作用^[71]。秘鲁的研究发现与低海拔人群相比,高原居民的富裕程度和受教育水平明显较低,高原居民主要生活在农村,其糖尿病的诊断与财富指数密切相关^[72]。

因此较低的社会经济条件可以部分解释高原地区观察到的较低的糖尿病患病率。但从另一方面来说,高原人群获得健康科普知识和医疗保健服务,包括诊断和治疗的机会可能较少或较差,从而导致因医疗资源不足导致的较低的糖尿病诊断率。我国的一项调查显示,地理位置、健康不良和贫穷是相互联系和相互加强的,居民居住地海拔

越高,其享受的医疗服务水平越低,健康状况越差^[73]。

需要强调的是,在发达国家,经济状况和代谢风险存在着一种转变,即较高的社会经济阶层代谢风险正在降低,而较低的社会经济阶层代谢风险反而增加。这可能与后者摄入更多的脂肪和简单的碳水化合物以及更少的水果蔬菜,文化教育程度和健康教育水平普遍较低,不良生活习惯有关^[74]。我国经济的快速发展将在未来几十年内持续,游牧民族定居化和城市化导致的生活方式改变可能会使藏族人群肥胖和糖尿病患病率继续上升。

4 小结与展望

以上综述了高原地区居民血糖的特点,并且试图分析高原地区糖尿病患病率较低的原因(图1)。机体面对低氧环境产生的生理适应在其中发挥着重要的作用。除此之外,高原其他环境条件(如低冷低湿、强紫外线辐

射、良好的空气质量)、为适应高原地区所产生的生活方式、社会经济发展水平等之间也存在复杂的相关作用。未来的研究需要进一步了解高原地区糖代谢变化的病理生理机制。高原暴露(包括低氧暴露、寒冷暴露和紫外线暴露)是否可以作为新的非药物治疗策略来改善代谢受损个体的葡萄糖稳态都还尚无定论,有许多研究得出互相矛盾的结论,未来还需要进一步的研究来明确。

总而言之,高原人群的糖代谢与平原存在差异。与居住在低海拔地区的居民相比,高原人群有较低的空腹血糖及较好的糖耐量水平。目前大部分的横断面研究提示高原人群糖尿病的患病率低于平原人群。高原对糖代谢的调节机制尚不十分明确。高原并非单一暴露,而是包括高原环境(如低压低氧、低冷低湿、紫外线辐射、空气质量等)、高原特征性生活方式和社会经济发展水平等不同组分。这些不同组分对糖代谢均可产生影响。

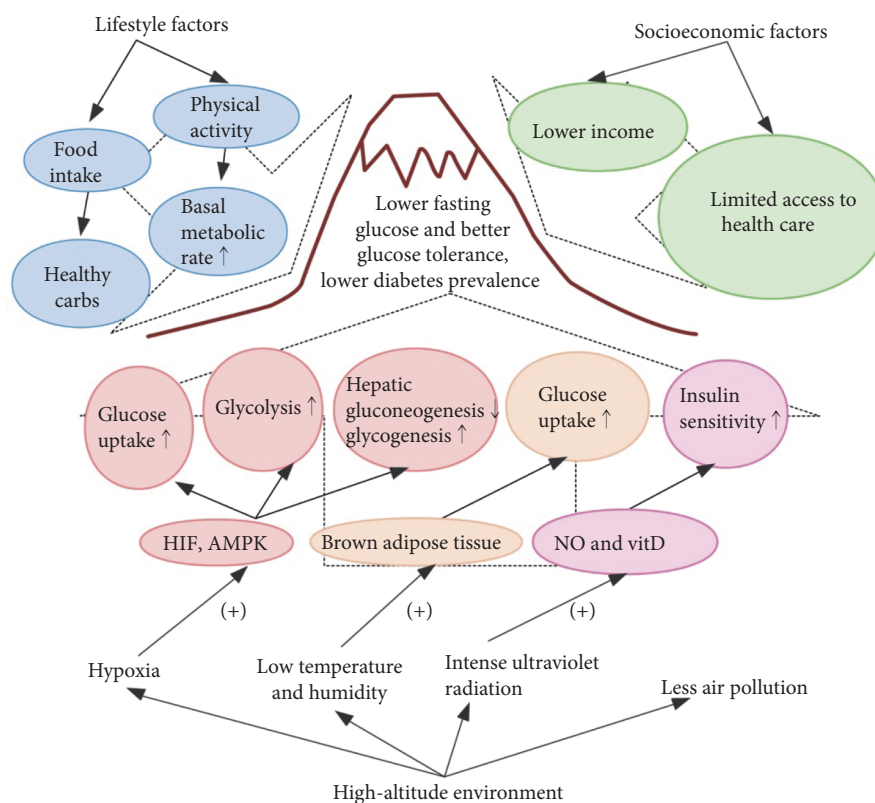


图1 高原地区糖代谢的适应调节及机制

Fig 1 Adaptive regulation of glucose metabolism in high-altitude areas and the mechanisms involved

青藏高原的藏族人群生活环境和传统生产生活方式随海拔高度和社会变迁而变化。近二十年来,在生态环境保护、扶贫搬迁等政策引导下,很多高海拔游牧民定居到城镇,其居住环境和生产生活方式都发生了巨大变化,代谢性疾病的患病率可能也会随之改变,需要研究者密切关注。高原人群的血糖异常可以参考在平原人群

中的结论,但需要更多基础及临床研究来探讨其机制。然而由于高原研究的特殊性,开展随机对照研究面临地域限制、研究成本高昂等诸多挑战。因此在将来可利用真实世界数据通过目标试验模拟框架估计因果效应,以克服传统观察性研究因设计缺陷产生的偏倚,提高真实世界数据研究的临床指导价值^[75],为将来高原地区糖尿

病的防治提供新的思路。

* * *

作者贡献声明 张成慧负责论文构思、经费获取和初稿写作, 邹云红负责调查研究和经费获取, 王溯源和李明霞负责调查研究, 田浩明负责提供资源和监督指导, 李舍予负责论文构思、经费获取和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZHANG Chenghui is responsible for conceptualization, funding acquisition, and writing-original draft. WU Yunhong is responsible for investigation and funding acquisition. WANG Suyuan and LI Mingxia are responsible for investigation. TIAN Haoming is responsible for resources and supervision. LI Sheyu is responsible for conceptualization, funding acquisition, and writing-review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 本文作者李舍予是本刊编委会青年编委, 该文在编辑评审过程中所有流程严格按照期刊政策进行, 且未经其本人经手处理。除此之外, 所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests LI Sheyu is a member of the Junior Editorial Board of the journal. All processes involved in the editing and reviewing of this article were carried out in strict compliance with the journal's policies and there was no inappropriate personal involvement by the author. Other than this, all authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] TREMBLAY J C, AINSLIE P N. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(18): e2102463118. doi: 10.1073/pnas.2102463118.
- [2] BURTSCHER M, GATTERER H, BURTSCHER J, *et al.* Extreme terrestrial environments: life in thermal stress and hypoxia. A narrative review. *Front Physiol*, 2018, 9: 572. doi: 10.3389/fphys.2018.00572.
- [3] WEST J B. Physiological effects of chronic hypoxia. *N Engl J Med*, 2017, 376(20): 1965-1971. doi: 10.1056/NEJMra1612008.
- [4] BURTSCHER M. Effects of living at higher altitudes on mortality: a narrative review. *Aging Dis*, 2013, 5(4): 274-280. doi: 10.14336/AD.2014.0500274.
- [5] WOOLCOTT O O, ADER M, BERGMAN R N. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes. *Endocr Rev*, 2015, 36(2): 149-173. doi: 10.1210/er.2014-1063.
- [6] OLTMANNS K M, GEHRING H, RUDOLF S, *et al.* Hypoxia causes glucose intolerance in humans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(11): 1231-1237. doi: 10.1164/rccm.200308-1200OC.
- [7] WOODS D R, STACEY M, HILL N, *et al.* Endocrine aspects of high altitude acclimatization and acute mountain sickness. *J R Army Med Corps*, 2011, 157(1): 33-37. doi: 10.1136/jramc-157-01-06.
- [8] HILL N E, DEIGHTON K, MATU J, *et al.* Continuous glucose monitoring at high altitude-effects on glucose homeostasis. *Med Sci Sports Exerc*, 2018, 50(8): 1679-1686. doi: 10.1249/MSS.00000000000001624.
- [9] MIDHA A D, ZHOU Y, QUELICONI B B, *et al.* Organ-specific fuel rewiring in acute and chronic hypoxia redistributes glucose and fatty acid metabolism. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 504-516.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.007.
- [10] BENSO A, BROGLIO F, AIMARETTI G, *et al.* Endocrine and metabolic responses to extreme altitude and physical exercise in climbers. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(6): 733-740. doi: 10.1530/EJE-07-0355.
- [11] LIU D, GAO X, HUANG X, *et al.* Moderate altitude exposure impacts host fasting blood glucose and serum metabolome by regulation of the intestinal flora. *Sci Total Environ*, 2023, 905: 167016. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.167016.
- [12] KOUFAKIS T, KARRAS S N, MUSTAFA O G, *et al.* The effects of high altitude on glucose homeostasis, metabolic control, and other diabetes-related parameters: from animal studies to real life. *High Alt Med Biol*, 2019, 20(1): 1-11. doi: 10.1089/ham.2018.0076.
- [13] AL-HABORI M, AL-MAMARI M, AL-MEERI A. Type II Diabetes Mellitus and impaired glucose tolerance in Yemen: prevalence, associated metabolic changes and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004, 65(3): 275-281. doi: 10.1016/j.diabres.2004.02.001.
- [14] CHEN W, LIU Q, WANG H, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic kidney disease: a population study in the Tibetan population. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(5): 1592-1599. doi: 10.1093/ndt/gfq608.
- [15] XU S, WANG Q, LIU J, *et al.* The prevalence of and risk factors for diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among Tibetans in China: a cross-sectional study. *Oncotarget*, 2017, 8(68): 112467-112476. doi: 10.18632/oncotarget.21301.
- [16] NEGI P C, BHARDWAJ R, KANDORIA A, *et al.* Epidemiological study of hypertension in natives of Spiti Valley in Himalayas and impact of hypobaric hypoxemia; a cross-sectional study. *J Assoc Physicians India*, 2012, 60: 21-25.
- [17] PAJUELO J, SÁNCHEZ-ABANTO J, ARBAÑIL H. Non-transmissible chronic diseases in Peru and their relationship with altitude. *Rev la Soc Peru Med Interna*, 2010, 23: 45-52.
- [18] WOOLCOTT O O, CASTILLO O A, GUTIERREZ C, *et al.* Inverse association between diabetes and altitude: a cross-sectional study in the adult population of the United States. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(9): 2080-2090. doi: 10.1002/oby.20800.
- [19] KOIRALA S, NAKANO M, ARIMA H, *et al.* Current health status and its risk factors of the Tsarang villagers living at high altitude in the Mustang district of Nepal. *J Physiol Anthropol*, 2018, 37(1): 20. doi: 10.1186/s40101-018-0181-y.
- [20] SECLÉN S N, ROSAS M E, ARIAS A J, *et al.* Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2015, 3(1): e000110. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000110.
- [21] LI Y, TENG D, SHI X, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*, 2020, 369: m997. doi: 10.1136/bmj.m997.
- [22] BERNABÉ-ORTIZ A, CARRILLO-LARCO R M, GILMAN R H, *et al.* Geographical variation in the progression of type 2 diabetes in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 121: 135-145.

- doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.007.
- [23] BURKE J P, WILLIAMS K, HAFFNER S M, *et al.* Elevated incidence of type 2 diabetes in San Antonio, Texas, compared with that of Mexico City, Mexico. *Diabetes Care*, 2001, 24(9): 1573-1578. doi: 10.2337/diacare.24.9.1573.
- [24] SEMENZA G L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*, 2012, 148(3): 399-408. doi: 10.1016/j.cell.2012.01.021.
- [25] MAJUMDAR A J, WONG W J, SIMON M C. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 294-309. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.022.
- [26] NAVALE A M, PARANJAPPE A N. Glucose transporters: physiological and pathological roles. *Biophys Rev*, 2016, 8(1): 5-9. doi: 10.1007/s12551-015-0186-2.
- [27] HUANG S, CZECH M P. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab*, 2007, 5(4): 237-252. doi: 10.1016/j.cmet.2007.03.006.
- [28] SOO J, RAMAN A, LAWLER N G, *et al.* The role of exercise and hypoxia on glucose transport and regulation. *Eur J Appl Physiol*, 2023, 123(6): 1147-1165. doi: 10.1007/s00421-023-05135-1.
- [29] D'HULST G, SYLOW L, HESPEL P, *et al.* Acute systemic insulin intolerance does not alter the response of the Akt/GSK-3 pathway to environmental hypoxia in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*, 2015, 115(6): 1219-1231. doi: 10.1007/s00421-015-3103-2.
- [30] SAKAGAMI H, MAKINO Y, MIZUMOTO K, *et al.* Loss of HIF-1 α impairs GLUT4 translocation and glucose uptake by the skeletal muscle cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(9): E1065-76. doi: 10.1152/ajpendo.00597.2012.
- [31] IM S S, KWON S K, KIM T H, *et al.* Regulation of glucose transporter type 4 isoform gene expression in muscle and adipocytes. *IUBMB Life*, 2007, 59(3): 134-145. doi: 10.1080/15216540701313788.
- [32] MURRAY A J. Energy metabolism and the high-altitude environment. *Exp Physiol*, 2016, 101(1): 23-27. doi: 10.1113/EP085317.
- [33] KIERANS S J, TAYLOR C T. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *J Physiol*, 2021, 599(1): 23-37. doi: 10.1113/JP280572.
- [34] KIM J W, TCHERNYSHYOV I, SEMENZA G L, *et al.* HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*, 2006, 3(3): 177-185. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002.
- [35] WEI K, PIECEWICZ S M, MCGINNIS L M, *et al.* A liver Hif-2 α -Irs2 pathway sensitizes hepatic insulin signaling and is modulated by Vegf inhibition. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1331-1337. doi: 10.1038/nm.3295.
- [36] KOO S H, FLECHNER L, QI L, *et al.* The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature*, 2005, 437(7062): 1109-1111. doi: 10.1038/nature03967.
- [37] RENA G, HARDIE D G, PEARSON E R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
- [38] BLAUW L L, AZIZ N A, TANNEMAAT M R, *et al.* Diabetes incidence and glucose intolerance prevalence increase with higher outdoor temperature. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, 5(1): e000317. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000317.
- [39] Van der LANS AA, HOEKS J, BRANS B, *et al.* Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3395-3403. doi: 10.1172/JCI68993.
- [40] SUGIMOTO S, MENA H A, SANBURY B E, *et al.* Brown adipose tissue-derived MaR2 contributes to cold-induced resolution of inflammation. *Nat Metab*, 2022, 4(6): 775-790. doi: 10.1038/s42255-022-00590-0.
- [41] SEKI T, YANG Y, SUN X, *et al.* Brown-fat-mediated tumour suppression by cold-altered global metabolism. *Nature*, 2022, 608(7922): 421-428. doi: 10.1038/s41586-022-05030-3.
- [42] MATSUSHITA M, YONESHIO T, AITA S, *et al.* Impact of brown adipose tissue on body fatness and glucose metabolism in healthy humans. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(6): 812-817. doi: 10.1038/ijo.2013.206.
- [43] HANSEN M J, HOEKS J, BRANS B, *et al.* Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nat Med*, 2015, 21(8): 863-865. doi: 10.1038/nm.3891.
- [44] TYROVOLAS S, CHALKIAS C, MORENA M, *et al.* High relative environmental humidity is associated with diabetes among elders living in Mediterranean islands. *J Diabetes Metab Disord*, 2014, 13(1): 25. doi: 10.1186/2251-6581-13-25.
- [45] QUAN Q L, YOON K N, LEE J S, *et al.* Impact of ultraviolet radiation on cardiovascular and metabolic disorders: the role of nitric oxide and vitamin D. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2023, 39(6): 573-581. doi: 10.1111/phpp.12914.
- [46] LINDQVIST P G, OLSSON H, LANDIN-OLSSON M. Are active sun exposure habits related to lowering risk of type 2 diabetes mellitus in women, a prospective cohort study? *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 90(1): 109-114. doi: 10.1016/j.diabres.2010.06.007.
- [47] SHORE-LORENTI C, BRENNAN S L, SANDERS K M, *et al.* Shining the light on Sunshine: a systematic review of the influence of sun exposure on type 2 diabetes mellitus-related outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(6): 799-811. doi: 10.1111/cen.12567.
- [48] GELDENHUYS S, HART P H, ENDERSBY R, *et al.* Ultraviolet radiation suppresses obesity and symptoms of metabolic syndrome independently of vitamin D in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, 2014, 63(11): 3759-3769. doi: 10.2337/db13-1675.
- [49] BEER R J, HERRÁN O F, VILLAMOR E. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in a tropical setting: results from a nationally representative survey. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(4): 1088-1098. doi: 10.1093/ajcn/nqaa197.
- [50] RAJAGOPALAN S, BROOK R D. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes*, 2012, 61(12): 3037-3045. doi: 10.2337/db12-0190.
- [51] WANG B, XU D, JING Z, *et al.* Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(5): R173-R182. doi: 10.1530/EJE-14-0365.
- [52] LI S, GUO B, JIANG Y, *et al.* Long-term exposure to ambient PM_{2.5} and its components associated with diabetes: evidence from a large population-based cohort from China. *Diabetes Care*, 2023, 46(1): 111-119. doi: 10.2337/dc22-1585.
- [53] BRAVO ALVAREZ H, SOSA ECHEVERRIA R, SANCHEZ ALVAREZ P,

- et al.* Air Quality Standards for Particulate Matter (PM) at high altitude cities. *Environ Pollut*, 2013, 173: 255-256. doi: 10.1016/j.envpol.2012.09.025.
- [54] FANDIÑO-DEL-RIO M, KEPHART J L, WILLIAMS K N, *et al.* Household air pollution exposure and associations with household characteristics among biomass cookstove users in Puno, Peru. *Environ Res*, 2020, 191: 110028. doi: 10.1016/j.envres.2020.110028.
- [55] POWERS C I, LI L, EZZATI M, *et al.* Chronic household air pollution and exposure patterns among Himalayan nomads. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2024, 34(6): 973-980. doi: 10.1038/s41370-024-00656-z.
- [56] DAKHILI S, ABDOLALIZADEH L, HOSSEINI S M, *et al.* Quinoa protein: composition, structure and functional properties. *Food Chem*, 2019, 299: 125161. doi: 10.1016/j.foodchem.2019.125161.
- [57] ZHANG Y, BAI B, YAN Y, *et al.* Bound polyphenols from red quinoa prevailed over free polyphenols in reducing postprandial blood glucose rises by inhibiting α -glucosidase activity and starch digestion. *Nutrients*, 2022, 14(4): 728. doi: 10.3390/nu14040728.
- [58] LI S, WANG M, LI C, *et al.* Beneficial effects of partly milled highland barley on the prevention of high-fat diet-induced glycometabolic disorder and the modulation of gut microbiota in mice. *Nutrients*, 2022, 14(4): 762. doi: 10.3390/nu14040762.
- [59] LIU Z H, LI B. Chlorogenic acid and β -glucan from highland barley grain ameliorate β -cell dysfunction via inhibiting apoptosis and improving cell proliferation. *Food Funct*, 2021, 12(20): 10040-10052. doi: 10.1039/d1fo01532j.
- [60] ZHOU C N, LI M, XIAO R, *et al.* Significant nutritional gaps in Tibetan adults living in agricultural counties along Yarlung Zangbo River. *Front Nutr*, 2022, 9: 845026. doi: 10.3389/fnut.2022.845026.
- [61] XIAO Z, SUN X, ZHAXI D, *et al.* Distinct nutrient intake style in inhabitants of ultra-high-altitude areas in North of Tibet, China: a cross-sectional study based on newly developed Tibetan food frequency questionnaires. *Front Nutr*, 2021, 8: 743896. doi: 10.3389/fnut.2021.743896.
- [62] TANG X Y, QIAO Q C, GUO J, *et al.* Lipid levels in the Jiarong Tibetan's diet at high altitudes: a cross-sectional survey. *Front Nutr*, 2023, 10: 1207710. doi: 10.3389/fnut.2023.1207710.
- [63] 汪晓洲, 边惠萍, 徐效龙, 等. 青海省藏、汉族居民血脂异常特点分析. *临床荟萃*, 2017, 32(5): 413-415. doi: 10.3969/j.issn.1004-583X.2017.05.009.
- WANG X Z, BIAN H P, XU X L, *et al.* Dyslipidemia analysis in Tibetan and Han adult populations of Qinghai Province. *Clinical Focus*, 2017, 32(5): 413-415. doi: 10.3969/j.issn.1004-583X.2017.05.009.
- [64] FARIAS J G, JIMENEZ D, OSORIO J, *et al.* Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res*, 2013, 46(1): 59-67. doi: 10.4067/S0716-97602013000100009.
- [65] KAYSER B, VERGES S. Hypoxia, energy balance, and obesity: an update. *Obes Rev*, 2021, 22 Suppl 2: e13192. doi: 10.1111/obr.13192.
- [66] LEONARD W R, KATZMARZYK P T, STEPHEN M A, *et al.* Comparison of the heart rate-monitoring and factorial methods: assessment of energy expenditure in highland and coastal Ecuadoreans. *Am J Clin Nutr*, 1995, 61(5): 1146-1152. doi: 10.1093/ajcn/61.4.1146.
- [67] CHAN C B, RYAN D A. Assessing the effects of weather conditions on physical activity participation using objective measures. *Int J Environ Res Public Health*, 2009, 6(10): 2639-2654. doi: 10.3390/ijerph6102639.
- [68] 杨宝峰, 孙殿军. 我国重大寒地疾病(高血压)防控对策国际比较研究报告. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- YANG B F, SUN D J. International comparative study report on prevention and control strategies for major cold region diseases (hypertension) in China. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [69] ZHU F, FANG Y, YANG X, *et al.* Effects of altitude on county economic development in China. *J Mt Sci*, 2018, 15(2): 406-418. doi: 10.1007/s11629-017-4393-0.
- [70] WU H, BRAGG F, YANG L, *et al.* Sex differences in the association between socioeconomic status and diabetes prevalence and incidence in China: cross-sectional and prospective studies of 0.5 million adults. *Diabetologia*, 2019, 62(8): 1420-1429. doi: 10.1007/s00125-019-4896-z.
- [71] ARYAL N, WEATHERALL M, BHATTA Y K D, *et al.* Lipid profiles, glycated hemoglobin, and diabetes in people living at high altitude in Nepal. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(9): 1041. doi: 10.3390/ijerph14091041.
- [72] MORI L M, SECLÉN S, ROSAS A, *et al.* Perú lower diabetes prevalence above 3,000 m of altitude in Peru can be explained by wealth index, age and sex distribution: analysis of the Peruvian Demographic and Health Survey. In *Proceeding of the 8th World Congress on Prevention Diabetes its Complication*, Cartagena, Columbia, 15-17 October 2015.
- [73] ZHOU Y, GUO Y, LIU Y. Health, income and poverty: evidence from China's rural household survey. *Int J Equity Health*, 2020, 19(1): 36. doi: 10.1186/s12939-020-1121-0.
- [74] VOLACO A, CAVALCANTI A M, FILHO R P, *et al.* Socioeconomic status: the missing link between obesity and diabetes mellitus? *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14(4): 321-326. doi: 10.2174/1573399813666170621123227.
- [75] 袁池, 周伟灵, 曹雨滋, 等. 基于真实世界数据的观察性研究因果推断——目标试验模拟实施要点及案例分析. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2024, 31(12): 1743-1752. doi: 10.7507/1007-4848.202407072.
- YUAN C, ZHOU Y L, CAO Y Z, *et al.* Causal inference in observational studies based on real-world data: Key points and case studies for target trial emulation. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 31(12): 1743-1752. doi: 10.7507/1007-4848.202407072.

(2024-07-24收稿, 2024-10-21修回)

编辑 刘 华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*