

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.06.0680

• 海洋军事医学 •

极地环境下人体功能变化及机制的研究进展

王 温, 王杨凯, 谭 兴, 冯逸飞, 王伟忠*

海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心海洋生物医药与极地医学研究室, 上海 200433

[摘要] 开发利用极地资源是我国“战略新疆域”的重要组成部分。极地环境中寒冷、低压、低氧、强紫外线辐射等极端条件会导致作业人员心血管系统、自主神经系统、昼夜节律等发生一系列适应性和病理性变化。极地环境下心血管疾病风险增加, 血管内皮细胞损伤和心血管结构与功能改变是其重要机制, 补充膳食硝酸盐及服用抗交感神经药物可能是其潜在预防手段。冷刺激、低氧及紫外线辐射对自主神经系统平衡的影响或许也是极地作业人员身体功能发生改变的关键因素。极地作业人员除面对极端气候和地理条件外, 还会因极昼和极夜而发生昼夜节律变化, 研究表明褪黑素的分泌与昼夜节律高度相关, 提示维持体内褪黑素正常分泌可能是调节昼夜节律的有效途径。此外, 极地环境中各种极端条件也可导致作业人员发生呼吸、消化、内分泌系统疾病。因此明确极地环境下人体发生的适应性及病理性变化及其机制, 可为极地作业人员适应极地环境及极地医学研究提供参考和借鉴。

[关键词] 极地; 心血管系统; 自主神经系统; 生理机制

[中图分类号] R 831 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)06-0680-06

Changes and mechanisms of body function in polar environment: research progress

WANG Wen, WANG Yang-kai, TAN Xing, FENG Yi-fei, WANG Wei-zhong*

Department of Marine Biomedicine and Polar Medicine, Naval Special Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Exploration and utilization of polar resources are important for China's "Strategy Xinjiangyu". Extreme conditions such as coldness, low pressure, low oxygen and strong ultraviolet radiation in polar environment can lead to a series of adaptive and pathological changes of the cardiovascular system, autonomic nervous system and circadian rhythm. In polar environment, the risk of cardiovascular diseases is increased, and the injury of vascular endothelial cells and the change of cardiovascular structure and function are the important mechanisms. The supplement of dietary nitrate and the use of anti-sympathetic drugs may be the potential preventive measures. Cold stimulation, low oxygen and ultraviolet radiation can affect the balance of autonomic nervous system, which may be the key factor of body function changes in polar workers. In addition to the extreme climate and geographical conditions, polar workers also face polar day and night which changes the circadian rhythm. Researches have shown that melatonin secretion is highly related to the circadian rhythm, suggesting that maintaining the normal secretion of melatonin may be an effective way to regulate circadian rhythm. In addition, various extreme conditions in the polar environment can also lead to respiratory, digestive and endocrine system diseases. It is necessary to clarify the adaptability, pathological changes and mechanisms of human body in polar environment, providing references for polar workers to adapt to the polar environment and polar medical research.

[Key words] polar region; cardiovascular system; autonomic nervous system; physiological mechanism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(6): 680-685]

南北两极位于地球两端, 是我国“战略新疆域”的重要组成部分, 也是我国亟待开拓的战略新空间。然而, 严寒、强磁性、强紫外线辐射和高海

拔等极端环境因素会导致极地考察作业人员发生应激反应, 出现一系列生理和心理变化, 包括血压升高、消化系统功能失调、血气分析结果异常、激

[收稿日期] 2020-03-31 **[接受日期]** 2020-04-16

[基金项目] 武器装备军内科学研究项目(HJ20182C080381), 海军军医大学(第二军医大学)教学研究与改革项目(JYA2017003)。Supported by Scientific Research Project for Military Equipment(HJ20182C080381), and Teaching Research and Reform Project of Naval Medical University (Second Military Medical University)(JYA2017003).

[作者简介] 王 温, 硕士生。E-mail: wangwen_0120@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81870982, E-mail: wangwz68@hotmail.com

素分泌异常、记忆力减退、昼夜节律紊乱、感觉剥脱等^[1-2]。随着我国对两极的开发与研究,深入探索极地环境下人体生理、心理变化的具体机制,提高极地作业人员的适应能力成为当前极地医学研究的迫切任务之一。本文总结国内外学者相关研究成果,结合极地考察站医学观察记录及动物实验,阐述了在极地环境下人体心血管系统、自主神经系统、消化系统、内分泌系统、呼吸系统、昼夜节律等的变化,并分析其潜在机制,以期为极地作业人员适应极地环境提供理论支持,为极地医学的探索和研究提供参考。

1 心血管系统

1.1 心血管系统在极地环境中的改变 人体长期处于极端条件下,心血管系统会出现一系列生理性适应变化,并可进一步发展为病理性改变,导致心血管疾病发病风险增加。这些变化直观表现为动脉血压和心率的变化。Harinath等^[3]对30名科考人员的血压和心率进行统计发现,到达极地站前和到达极地站后7、30和60 d时的心率平均值分别为56.1、69.7、64.8和60.2 min⁻¹,收缩压分别为106.7、120.6、113.6和106.7 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压分别为76.3、86.4、82.2和80.4 mmHg,可见心率和血压在初入极地1周明显增加,随后逐渐下降,到达极地后2个月左右恢复至接近正常水平。Brat等^[4]用“昼夜节律性超振幅-张力”(circadian hyper-amplitude-tension, CHAT)估计长期南极工作者的心血管疾病风险,发现南极逗留期间CHAT(33%)明显高于正常地区人员(12%),提示人长期处于南极恶劣条件下心血管疾病风险增加。赵顺云等^[5]通过观察南极昆仑站队16名考察队员在不同海拔心肺功能的变化发现,随着海拔升高,心率、呼吸频率明显上升,血氧饱和度显著下降,但是血压变化不明显。这可能是因为高海拔、低压、低氧使颈动脉化学感受器兴奋,导致心肺功能发生变化。血氧饱和度下降会引起血管内皮细胞损伤,影响心肌收缩功能。由此可见,极地低压、低氧条件是影响心血管系统功能的重要因素。

1.2 极地环境中心血管系统疾病风险增加的潜在机制 在极地环境中,人体面临寒冷、低压、低氧、强紫外线辐射等极端条件。面对冷刺激,人体

发生冷应激反应,建立“冷习服”。自主神经系统平衡发生变化,导致交感神经介导的心血管系统反应增强,心输出量增加,射血分数上升^[6]。肾上腺素能受体和胆碱能受体平衡的破坏也可能是重要的致病因素。研究发现,在冷暴露小鼠心脏中,毒蕈碱受体结合位点数量明显减少, β_3 型肾上腺素能受体数量增加,对心肌产生负性作用导致心率与血压下降^[7],这可能是极地环境下人体的适应性改变、心脏做功减少使血压恢复正常的潜在机制之一。但是长期遭受冷刺激,交感神经系统持续作用,儿茶酚胺的毒性作用可能导致细胞损伤、心肌纤维化^[8]。

高海拔下低压、低氧环境也是不可忽视的环境因素。高海拔(>2 500 m)环境下,人体会发生通气量增加、血红蛋白含量上升、血液中碳酸氢盐水平降低等急性和慢性生理性适应改变^[9]。研究表明,这些适应性改变可能会进一步影响内皮依赖性血管舒张,导致血管内皮功能降低;在补充膳食硝酸盐后,NO产生增多,血管舒张功能明显恢复^[10]。这进一步证明了在高海拔环境人体内皮功能损伤是血管舒张功能异常的原因之一,也可能是导致血压和心率波动的潜在机制。低压、低氧环境能诱发实验性肺动脉高压,其特征是心脏重构,如右心室壁肥厚、肌肉性肺动脉壁肥厚。通过观察在低压、低氧环境暴露8周的Wistar大鼠发现,右心室心肌组织中肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)发生异构体转换,由 α -MHC转变为 β -MHC,相比 α -MHC的高ATP酶活性, β -MHC表现为较低的ATP酶活性且随着心脏负荷增加含量逐渐积累^[11]。这可能是长期处于低压、低氧环境下心血管风险增加的潜在机制。

极地环境的强紫外线条件也是心血管系统发生改变的重要原因。然而,不同于高海拔与冷刺激,紫外线辐射对心血管系统有一定的保护作用。研究表明,暴露于人造紫外线辐射源的人皮肤中NO的释放能导致血管舒张,使血压降低^[12]。此外,紫外线辐射还可以调节炎症细胞、抑制血管内免疫反应,发挥抗动脉粥样硬化作用,降低心血管疾病风险^[13]。因此,笔者认为,极地条件下极夜的出现使人体缺乏紫外线照射,可能也是心血管系统疾病风险增加不可忽视的原因之一。紫外线促使NO释放与其抗炎作用能拮抗高海拔及冷刺激对心

血管系统的负性作用,人体适度暴露于紫外线能更好地适应极地环境。

综合分析多种因素,极地环境中人体心血管疾病风险增加可能更多地表现在血管的结构和功能异常,短期内以血管的功能性变化为主,主要表现为内皮细胞损伤及NO释放的变化。对于长期极地作业人员,血管重构可能是心血管疾病风险增加的重要机制。然而,研究发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂对这种血管重构并没有明显抑制作用^[14]。因此,及时补充膳食硝酸盐及长期服用抗交感神经药物可能有助于预防心血管事件。

2 自主神经系统

2.1 自主神经系统在极地环境中的改变 自主神经系统的平衡是维持人体稳态的重要条件,自主神经系统及肾上腺髓质、皮质系统的激活已被证实适应生理和心理压力方面起着关键作用^[15]。尤其交感神经系统和肾上腺髓质系统是应激反应的基础,它们通过调节各系统代谢维持内环境平衡。Kasiganesan等^[16]观察30名南极探险队员发现,在最初进入南极时交感神经兴奋性增加,基础代谢率、心率等明显上升;但在8周后,自主神经系统的活动更倾向于副交感神经系统,这可能也是长期处于寒冷条件下血压与心率发生节律性波动的原因。Farrance等^[17]的研究同样证实了这一观点,他们观察了在南极停留40d的健康男性,通过心率变异性频谱分析发现自主神经系统失衡,交感神经成分减少。这可能也是长期南极环境下血压与心率恢复至基线的原因之一。综上所述,人体在为适应极地环境而发生的应激反应中,自主神经系统的调控起关键作用。

2.2 极地环境中人体自主神经系统改变的潜在机制 如前所述,自主神经系统是极地条件下人体发生适应性变化的核心,了解其具体发生机制对提出针对性预防和治疗方案有重要意义。冷刺激会导致明显的能量代谢改变,这是自主神经系统因温度剧烈变化而发生的适应性调节。下丘脑多个核团参与调节交感神经的信息整合,促肾上腺皮质激素释放因子受体1(corticotropin-releasing factor receptor type 1, CRFR1)在下丘脑弓状核(arcuate nucleus, Arc)高表达。研究发现近一半Arc-CRFR1神经元共分泌Agouti相关肽(Agouti-

related protein, AgRP), CRFR1缺失而AgRP正常的小鼠表现出对冷刺激的异常产热反应,同时在禁食条件下肝葡萄糖产生异常^[18]。表明CRFR1在AgRP神经元的某一亚群中起调节作用,能够适当激活交感神经系统,从而保护人体免受低温和低血糖的损害。此外,有学者发现,在冷刺激条件下,小鼠心血管系统中的胆碱能受体和肾上腺素能受体比例发生变化,胆碱能受体减少,肾上腺素能受体增加,这也可能是自主神经系统生理性改变的潜在原因^[7]。

极地环境中不可忽视的高海拔、低氧条件也是自主神经系统变化的重要原因。研究发现,在不同海拔志愿者的排尿功能不同,在高海拔、低氧条件下交感神经激活,副交感神经抑制,导致膀胱功能障碍^[19]。然而,低氧导致交感神经兴奋的机制十分复杂,可能是因为低氧导致交感中枢兴奋性增高,也可能是低氧条件下中枢神经系统神经元多种离子通道如TWIK相关钾离子通道1(TWIK-related K⁺ channel 1, TREK-1)发生变化,导致兴奋性变化^[20]。

紫外线辐射也可能间接影响自主神经系统功能,极地环境中强紫外线辐射对皮肤的损伤及极夜条件均可能导致长期极地作业人员维生素D缺乏。Mann等^[21]对34例健康人进行心率变异性研究发现,25-羟维生素D不足会出现自主神经功能紊乱,迷走神经抑制功能降低,从而使心脏舒张功能下降,这被认为是心力衰竭的前兆。由此可见,极地环境的复杂性从多方面影响着人体的自主神经系统功能,能否服用相关药物维持自主神经系统平衡是亟需明确的问题之一。

根据上述结果,冷刺激、低氧及紫外线辐射均可影响自主神经系统的平衡。目前,普遍认为极地暴露短期内交感神经兴奋,长期则可能导致交感神经功能减弱、迷走神经作用更强。笔者认为,自主神经受体的变化可能影响对自主神经变化的准确判断,在未来的探索中也应全面考虑受体功能变化。

3 其他系统

3.1 呼吸系统在极地环境中的改变 众所周知,在低氧条件下呼吸时潮气量增加、呼吸加深加快。然而,反复吸入冷空气对呼吸系统影响的报道较少。哮喘是气管的可逆性炎症反应,当受到某些刺激

时,气道黏膜炎性因子增加使气道发生可逆性收缩,严重者可能死亡^[22]。我国学者在受冷空气刺激的大鼠肺组织中发现,CD4⁺T淋巴细胞中IL-4启动子中的组蛋白发生乙酰化,且炎性因子表达量均高于空白对照组,同时小支气管黏膜水肿、管腔变小,提示小鼠发生哮喘^[23]。此外,极地高海拔、低压、低氧条件也容易引起高原性肺水肿^[24],其机制包括交感神经过度激活、内皮功能障碍和缺氧导致的通气血流比例失衡^[25]。这与前文所述的自主神经系统及心血管系统变化相吻合。然而,极地强紫外线辐射对呼吸系统有一定的保护作用。紫外线照射具有抗炎效应,一定强度的紫外线照射能降低哮喘的发生率^[26]。另外,紫外线照射产生的25-羟维生素D能调节自主神经系统,避免交感神经系统过度激活。因此,极地环境中,适当的紫外线光照及交感抑制剂和NO类药物的应用可能是预防和治疗呼吸系统疾病的重要措施。

3.2 内分泌系统在极地环境中的改变 在极地环境中,应对冷刺激发挥核心作用的是交感-肾上腺髓质轴、下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴、下丘脑-腺垂体-甲状腺轴,该3条调节轴的激活导致儿茶酚胺类激素、肾上腺皮质激素及甲状腺激素分泌增加,最终使人体代谢增强。除了这3条调节轴,人体还有一些冷应激相关激素发生改变,如胰岛素和胰高血糖素在慢性冷应激时分泌增加,以及脑中5-羟色胺分泌增加促进褐色脂肪分解代谢产热^[27]。高海拔、低压、低氧也能影响内分泌系统,随着海拔升高甲状腺轴分泌激素明显增加,而肾上腺轴则出现“U”形曲线改变,在获得冷习服后肾上腺轴功能恢复正常,但是甲状腺轴仍然保持较高的激活状态^[28]。由此可见,极地寒冷和高海拔条件均会对内分泌系统造成动态变化,且机制复杂,笔者认为,这种“U”形特异性曲线的出现可能也是人体的一种适应性表现。冷应激导致交感神经兴奋、激素分泌大量增加,然而高海拔下的这种变化可能有助于保持激素浓度平稳,避免过度分泌导致激素耗竭,而甲状腺轴则促进人体产热,故长期保持高分泌状态。

3.3 消化系统在极地环境中的改变 极地环境中人的消化道功能也会发生改变。研究证明,冷刺激除了导致自主神经功能变化使胃肠蠕动发生异常外,还影响肝脏功能^[29]。O-乙酰葡萄糖胺(O-linked

N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)被认为在肝脏代谢的胰岛素敏感性、糖运输、糖原合成、糖异生和脂肪生成等方面起关键作用^[30]。检测急性冷暴露条件下小鼠的肝脏功能发现,在肝脏中,O-GlcNAc修饰水平增高,糖酵解中间体1,6-二磷酸果糖和丙酮酸含量在短暂增加后急剧减少,并且作为细胞主要能量来源的ATP急剧增加^[31]。因此,在急性冷应激条件下,O-GlcNAc修饰水平增高可能是导致肝细胞凋亡和自噬减少、促进细胞存活和调节肝脏糖代谢的潜在机制。长期极地作业人员如果暴露于高剂量紫外线辐射,肝细胞超微结构会发生异常,包括各种酶的代谢异常、线粒体损伤等,并且暴露时间越久损伤越严重^[32]。此外,高海拔、低压、低氧环境也是消化系统发生异常改变的病因,长期处于高海拔条件下肠道菌群种类发生明显变化,表现为厌氧菌比例增高,需氧菌比例下降;同时,低氧又能导致小肠黏膜功能异常,降低了肠道的防御能力,导致肠道发生炎症反应^[33]。有研究发现高海拔也容易导致胃黏膜损伤,甚至出现上消化道出血^[34]。因此,对长期极地作业人员,合理使用消化道黏膜保护药物可能是预防消化系统功能紊乱的重要措施。

3.4 昼夜节律在极地环境中的改变 极地作业人员除面对极端气候和地理条件外,还面临极昼和极夜。正常的光暗循环是人昼夜节律稳定的重要条件^[35]。褪黑素是松果体分泌的吲哚类激素,具有镇静催眠和调节睡眠觉醒周期作用^[36]。我国学者对17名在中山站过冬的健康男性进行观察,分别在3月(冬季之前)、7月(仲冬)、10月(冬季末)连续采集 ≥ 48 h尿样测定6-羟基硫酸褪黑素,并用余弦曲线拟合法分析其昼夜节律,结果显示,在3月6-羟基硫酸褪黑素节律达到顶相的时间为7.02 h,7月为7.83 h,10月为7.28 h,相比上海地区(5.31 h)均明显延迟^[37]。该研究也显示观察对象在南极的入睡时间、觉醒时间和睡眠时间均与在上海地区(出发前)明显不同,具体表现为7月平均入睡时间较出发前推迟1.46 h,而3月与10月与出发前无明显差异;3月和7月平均觉醒时间较出发前分别推迟1.39 h和1.80 h,10月恢复正常;3月与7月平均中期睡眠时间较出发前相比分别推迟1.13 h和1.63 h,10月无明显差异。国外学者在南极夏季极昼情况下对21名健康男性进行了动态多导睡眠

图检查,同时评估了连续18h皮质醇和褪黑素水平(每2h采集唾液1次进行检测),结果显示,除了睡眠高度碎片化外,慢波睡眠时长缩短,快波睡眠时长延长;此外,睡眠的超常节律也发生了改变,快波睡眠主要发生在睡眠开始时,慢波睡眠主要发生在夜间后期;皮质醇分泌曲线正常;然而,褪黑素的分泌表现出严重的时相延迟^[38]。综合极昼、极夜条件下相关研究结果,褪黑素的分泌与昼夜节律高度相关,提示维持体内褪黑素正常分泌可能是调节昼夜节律的有效途径。

4 小 结

复杂、恶劣的环境对极地作业人员造成的生理和心理影响是毋庸置疑的,随着我国对两极的探索科考越来越深入,越来越多的工作者陆续奔赴极地,因此研究极地恶劣条件下人体的一系列变化及预防措施至关重要。本文归纳总结了极地环境下人体发生的适应性及病理性变化,分析了部分改变的潜在机制。然而,目前极地医学相关研究仍存在许多不足。首先,极地医学相关研究较少,归纳的内容也不够全面、细致。其次,缺少足够的实测数据,更多的研究是基于模拟极地条件开展的,并且多为动物实验,缺少临床数据,使实验精准度不够。最后,极地环境十分复杂,往往是多种极端因素综合作用于人体,而目前研究多针对单个因素进行研究,缺乏综合分析。

[参 考 文 献]

- [1] ZOUBOULES S M, LAFAVE H C, O'HALLORAN K D, BRUTSAERT T D, NYSTEN H E, NYSTEN C E, et al. Renal reactivity: acid-base compensation during incremental ascent to high altitude[J]. *J Physiol*, 2018, 596: 6191-6203.
- [2] PUN M, GUADAGNI V, BETTAUER K M, DROGOS L L, AITKEN J, HARTMANN S E, et al. Effects on cognitive functioning of acute, subacute and repeated exposures to high altitude[J/OL]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1131. doi: 10.3389/fphys.2018.01131.
- [3] HARINATH K, MALHOTRA A S, PAL K, PRASAD R, KUMAR R, SAWHNEY R C. Autonomic nervous system and adrenal response to cold in man at Antarctica[J]. *Wilderness Environ Med*, 2005, 16: 81-91.
- [4] BRAT K, HOMOLKA P, CORNÉLISSEN G, MERTAZ, HOMOLKA M, RIHACEK I, et al. Chronobiological changes in arterial blood pressure in participants of the 5th and 6th Czech Antarctic Scientific Expeditions[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2015, 36: 80-83.
- [5] 赵顺云,朱海宏,郭亚民,吴新民.南极不同海拔下考察队员心肺功能相关指标变化的研究[J].*高原医学杂志*,2012,22:11-13.
- [6] HINTSALA H E, KIVINIEMI A M, ANTIKAINEN R, MÄNTYSAARI M, JOKELAINEN J, HASSI J, et al. High home blood pressure variability associates with exaggerated blood pressure response to cold stress[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32: 538-546.
- [7] BENES J, NOVAKOVA M, ROTKOVA J, FARAR V, KVETNANSKY R, RILJAK V, et al. Beta3 adrenoceptors substitute the role of M₂ muscarinic receptor in coping with cold stress in the heart: evidence from M₂KO mice[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32: 859-869.
- [8] KANG S C, SOHN E H, LEE S R. Hydrogen sulfide as a potential alternative for the treatment of myocardial fibrosis[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4105382. doi: 10.1155/2020/4105382.
- [9] SWENSON E R. Hypoxia and its acid-base consequences: from mountains to malignancy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 903: 301-323.
- [10] BAKKER E, ENGAN H, PATRICIAN A, SCHAGATAY E, KARLSEN T, WISLOFF U, et al. Acute dietary nitrate supplementation improves arterial endothelial function at high altitude: a double-blinded randomized controlled cross over study[J]. *Nitric Oxide*, 2015, 50: 58-64.
- [11] NAKANISHI K, NAKATA Y, KANAZAWA F, IMAMURA S, MATSUOKA R, OSADA H, et al. Changes in myosin heavy chain and its localization in rat heart in association with hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *J Pathol*, 2002, 197: 380-387.
- [12] LIU D, FERNANDEZ B O, HAMILTON A, LANG N N, GALLAGHER J M C, NEWBY D E, et al. UVA irradiation of human skin vasodilates arterial vasculature and lowers blood pressure independently of nitric oxide synthase[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134: 1839-1846.
- [13] SASAKI N, YAMASHITA T, KASAHARA K, FUKUNAGA A, YAMAGUCHI T, EMOTO T, et al. UVB exposure prevents atherosclerosis by regulating immunoinflammatory responses[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 66-74.
- [14] REVERA M, SALVI P, FAINI A, GIULIANO A, GREGORINI F, BILO G, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system is not involved in the arterial stiffening induced by acute and prolonged exposure to high altitude[J]. *Hypertension*, 2017, 70: 75-84.
- [15] MCEWEN B S. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in

- aging[J]. *Metabolism*, 2003, 52: 10-16.
- [16] KASIGANESAN H, WRIGHT G L, CHIACCHIO M A, GUMINA G. Novel γ -adenosine analogs as cardioprotective agents[J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17: 5347-5352.
- [17] FARRACE S, FERRARA M, DE ANGELIS C, TREZZA R, CENNI P, PERI A, et al. Reduced sympathetic outflow and adrenal secretory activity during a 40-day stay in the Antarctic[J]. *Int J Psychophysiol*, 2003, 49: 17-27.
- [18] KUPERMAN Y, WEISS M, DINE J, STAIKIN K, GOLANI O, RAMOT A, et al. CRFR1 in AgRP neurons modulates sympathetic nervous system activity to adapt to cold stress and fasting[J]. *Cell Metab*, 2016, 23: 1185-1199.
- [19] VERRATTI V, MRAKIC-SPOSTA S, MORIGGI M, TONACCI A, BHANDARI S, MIGLIORELLI D, et al. Urinary physiology and hypoxia: a pilot study of moderate-altitude trekking effects on urodynamic indexes[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317: F1081-F1086.
- [20] WANG M, SONG J, XIAO W, YANG L, YUAN J, WANG W, et al. Changes in lipid-sensitive two-pore domain potassium channel TREK-1 expression and its involvement in astrogliosis following cerebral ischemia in rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 46: 384-392.
- [21] MANN M C, EXNER D V, HEMMELGARN B R, SOLA D Y, TURIN T C, ELLIS L, et al. Vitamin D levels are associated with cardiac autonomic activity in healthy humans[J]. *Nutrients*, 2013, 5: 2114-2127.
- [22] MURRISON L B, BRANDT E B, MYERS J B, HERSHEY G K K. Environmental exposures and mechanisms in allergy and asthma development[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129: 1504-1515.
- [23] ZHOU J, GENG F, XU J, PENG L, YE X, YANG D, et al. PM_{2.5} exposure and cold stress exacerbates asthma in mice by increasing histone acetylation in *IL-4* gene promoter in CD4⁺ T cells[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316: 147-153.
- [24] LI Y, ZHANG Y, ZHANG Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. *Respir Med*, 2018, 145: 145-152.
- [25] GUPTA R K, HIMASHREE G, SINGH K, SOREE P, DESIRAJU K, AGRAWAL A, et al. Elevated pulmonary artery pressure and brain natriuretic peptide in high altitude pulmonary edema susceptible non-mountaineers[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21357. doi: 10.1038/srep21357.
- [26] HART P H, NORVAL M, BYRNE S N, RHODES L E. Exposure to ultraviolet radiation in the modulation of human diseases[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 55-81.
- [27] CUMMINGS K J, LI A, NATTIE E E. Brainstem serotonin deficiency in the neonatal period: autonomic dysregulation during mild cold stress[J]. *J Physiol*, 2011, 589: 2055-2064.
- [28] VON WOLFF M, NAKAS C T, TOBLER M, MERZ T M, HILTY M P, VELDHUIS J D, et al. Adrenal, thyroid and gonadal axes are affected at high altitude[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7: 1081-1089.
- [29] WANG R F, WANG Z F, KE M Y, FANG X C, SUN X H, ZHU L M, et al. Temperature can influence gastric accommodation and sensitivity in functional dyspepsia with epigastric pain syndrome[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58: 2550-2555.
- [30] RUAN H B, MA Y, TORRES S, ZHANG B, FERIOD C, HECK R M, et al. Calcium-dependent *O*-GlcNAc signaling drives liver autophagy in adaptation to starvation[J]. *Genes Dev*, 2017, 31: 1655-1665.
- [31] YAO R, YANG Y, LIAN S, SHI H, LIU P, LIU Y, et al. Effects of acute cold stress on liver *O*-GlcNAcylation and glycometabolism in mice[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19. pii: E2815. doi: 10.3390/ijms19092815.
- [32] TEKIN S, TÜRKER H, GÜVEN T, YEL M. The effects of ultraviolet C radiation on the ultrastructure of the liver cells of mole rats[J]. *Ultrastruct Pathol*, 2016, 40: 51-56.
- [33] KHANNA K, MISHRA K P, GANJU L, KUMAR B, SINGH S B. High-altitude-induced alterations in gut-immune axis: a review[J]. *Int Rev Immunol*, 2018, 37: 119-126.
- [34] KHANNA K, MISHRA K P, CHANDA S, ESLAVATH M R, GANJU L, KUMAR B, et al. Effects of acute exposure to hypobaric hypoxia on mucosal barrier injury and the gastrointestinal immune axis in rats[J]. *High Alt Med Biol*, 2019, 20: 35-44.
- [35] LEGATES T A, FERNANDEZ D C, HATTAR S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15: 443-454.
- [36] DOGHRAMJI K. Melatonin and its receptors: a new class of sleep-promoting agents[J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3(5 Suppl): S17-S23.
- [37] CHEN N, WU Q, XIONG Y, CHEN G, SONG D, XU C. Circadian rhythm and sleep during prolonged antarctic residence at Chinese Zhongshan station[J]. *Wilderness Environ Med*, 2016, 27: 458-467.
- [38] PATTYN N, MAIRESSE O, CORTOOS A, MARCOEN N, NEYT X, MEEUSEN R. Sleep during an Antarctic summer expedition: new light on "polar insomnia"[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2017, 122: 788-794.