

· 综述 ·

急性高原病发病机制的研究进展

刘春伟¹, 邢海龙², 李宗斌¹, 陈韵岱^{1*}

(¹解放军总医院心血管内科, 北京 100853; ²解放军 31689 部队, 四平 136000)

【摘要】 高原环境具有低压性低氧、寒冷、辐射强等一系列特点, 其中低氧对机体的影响最大。急性高原病是指人在到达海拔超过 2500 米的高原时, 可能发生的急性高原反应、高原脑水肿以及高原肺水肿的总称。随着人们对进入高原地区的需求日益增加, 急性高原病的发病机制、预防和治疗也得到了更多的关注。目前, 该病的发病机制尚未完全阐明, 防治也并未出现更多的进展。本文总结了急性高原病发病的可能机制, 旨在为急性高原病的预防和治疗提供新的作用靶点。

【关键词】 高原病; 低氧; 机制

【中图分类号】 R594.3

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.200

Research progress on mechanism of acute high-altitude illness

LIU Chun-Wei¹, XING Hai-Long², LI Zong-Bin¹, CHEN Yun-Dai^{1*}

(¹Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Chinese PLA Troop No. 31689, Siping 136000, China)

【Abstract】 High altitude environment is characterized by hypobaric hypoxia, low temperature and intense solar radiation. Among them, the most prominent one is hypoxia, and it can influence healthy individuals in many aspects. Acute high-altitude illness refers to acute mountain sickness (AMS), high-altitude cerebral edema (HACE) and high-altitude pulmonary edema (HAPE) which people may suffer from when ascending to an altitude level of over 2500 m. With more and more people having the demand into the plateau areas, the pathogenesis, prevention and treatment of acute high-altitude illness have received more attention. In present, the pathogenesis of the disease remains unclear, and thus little progress has been made in its pharmacologic prevention and treatment. In this article, we summarized the possible mechanisms of the illness in order to provide new targets for its prevention and treatment.

【Key words】 altitude sickness; hypoxia; mechanism

This work was supported by the National Science and Technology Major Projects for Major New Drugs Innovation and Development (2014ZX09J14102-02A).

Corresponding author: CHEN Yun-Dai, E-mail: cyundai@vip.163.com

高原环境具有低压性低氧、寒冷、辐射强等一系列特点, 其中低氧对机体的影响最大。1913年, Thomas 首先详细记录了人在进入高海拔地区时出现的一系列反应^[1]。如今我们所说的急性高原病, 是指人在到达海拔超过 2500 m 的高原时可能发生的急性高原反应、高原脑水肿以及高原肺水肿的总称。然而, 需要注意的是, 海拔 < 2500 m 并不能作为该病的排除标准^[2]。急性高原病的发病率在海拔 2500 m 时 > 10%, 而在海拔 4500 ~ 5500 m 时将 > 50%^[3]。与此同时, 伴随着交通的便捷和旅游、探险及工作等的需要, 越来越多的人进入高原地区。因此, 急性高原病的预防和治疗就变得尤为重

要。然而, 急性高原病的发病机制尚未完全阐明, 且现有机制也饱受争议, 使得该病的防治并未出现更多的进展。本文介绍了急性高原病现有的机制学说, 旨在为探索新机制和新的防治方法提供参考。

1 急性高原反应与高原脑水肿

1.1 临床表现

急性高原反应是指未经适应的人群快速进入海拔 > 2500 m 的高原地区时, 出现的头痛、头晕、睡眠障碍、疲倦及厌食、恶心、呕吐等消化系统症状。急性高原脑水肿被认为是急性高原反应的终末期, 通常发生在海拔 > 4000 m, 除上述表现加重外, 还出现

收稿日期: 2017-07-18; 修回日期: 2017-08-20

基金项目: 国家科技重大专项重大新药创制(2014ZX09J14102-02A)

通信作者: 陈韵岱, E-mail: cyundai@vip.163.com

共济失调、精神错乱、不同程度的意识障碍、发热,严重者会导致脑疝,危及生命^[3-5]。

1.2 机制

通常认为急性高原反应和高原脑水肿是同一疾病的不同进程。关于急性高原反应和高原脑水肿发病机制,学说之一是颅内压的升高^[6,7]。若该学说成立,那么造成颅内压升高的两个重要因素就值得研究:脑水肿的产生和颅内血流量的增加。

1.2.1 脑水肿

对急性高原反应的患者所做的神经影像学检查证实了脑水肿的存在,但不确定这些患者是否达到了高原脑水肿的诊断标准。还有证据表明,在进入高原的过程中,所有人都有不同程度的脑水肿^[8]。

1.2.1.1 血管性水肿

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查证实了血管性水肿在高原脑水肿患者中的存在,并提出血脑屏障的渗透性增加可能是其重要的原因^[9]。多项研究证实了高原环境下血流量的增加^[10,11],由此可导致毛细血管流体静压的升高,从而加重组织液的渗出,导致血管性水肿^[12,13]。

毛细血管的通透性增加是多重因素作用的结果,包括缺氧诱导的化学介质及自由基等。Severinghaus^[14]首先提出了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是导致血管通透性增加的原因之一,并通过后续的试验进行了证实。Tissot等^[15]进一步证实了VEGF的升高与急性高原反应的相关性。高原缺氧会诱导缺氧诱导因子-1 α 的增加^[12],其在机体对缺氧的反应中起到重要作用。多项研究表明,急性缺氧会刺激体内的氧化应激反应,导致自由基的生成增加,血管内皮的完整性遭到破坏,血管的渗透性增加,在颅内还会导致星形胶质细胞的水肿^[16,17]。一项小样本量的研究表明,抗氧化药物对缓解急性高原反应的症状有一定的效果^[18]。而Baillie等^[19]对此持不同看法。其他缺氧诱导的化学介质如缓激肽、组胺、花生四烯酸等的增加也会导致血脑屏障的通透性增加,从而加重渗出^[13]。

1.2.1.2 细胞毒性水肿

Houston^[20]提出低氧会抑制细胞膜上Na⁺/K⁺泵的功能,从而导致细胞毒性水肿。Kallenberg等^[21]认为血管性水肿是高原上的一般反应,与有无急性高原反应无关,而Na⁺/K⁺泵功能的破坏所导致的细胞毒性水肿是急性高原反应的重要原因。Schoonman等^[22]也认为,血管性水肿与急性高原反应的发生无关,而细胞毒性水肿与严重的急性高原反应相关。

1.2.2 血流量的增加

Otis等^[10]及Jensen等^[11]应用不同的检测方法证明了人在高原环境中血流量的增加,且Baumgartner等^[23]及Jansen等^[24]认为,急性高原反应组的脑血流量高于健康组。

脑血流量的调节是缺氧和过度换气等综合作用的结果。然而脑血流量增加的观点也并不被所有的研究者认可。Nenan等^[25]认为急性高原反应的发生是脑血管的自我调节失调所致。

除以上的机制外,有研究者认为,静脉回流受阻也是颅内高压的发病机制之一。证据源于在对高原脑水肿死亡者的尸检中发现了颅内的环状出血,且在高原脑水肿幸存者的头颅MRI检查中也发现了类似的出血,而这种微出血的改变被认为是静脉回流受阻的特征性表现^[13]。另外,Wilson等^[26]的试验结果发现,颅内静脉流出受阻与视网膜静脉的扩张及高原性头痛相关。

2 高原肺水肿

2.1 临床表现

高原肺水肿一般发生在到达海拔>3000 m的高原2 d后。临床表现为运动耐力下降,劳力性呼吸困难,干咳,继而出现静息性呼吸困难,咳白色泡沫痰,严重时为粉红色泡沫痰。体征包括轻度发热、心动过速、呼吸过速、湿啰音等^[3,12]。

2.2 机制

高原肺水肿是非心源性肺水肿^[8],在对其机制的探索过程中,形成了以下几种学说。

2.2.1 肺动脉高压

对于人体来说,进入高原时出现的肺动脉压升高是一个早期且不可避免的结果^[27]。高原肺水肿的易感人群在低氧环境下肺动脉压力会显著升高^[28]。肺动脉压力的异常升高伴随着毛细血管压力的升高,是高原肺水肿的起始反应^[8,29],这是一个多重因素综合作用的结果。

2.2.1.1 肺血管的收缩

低氧环境中肺动脉压升高的重要原因是肺血管的收缩。高原肺水肿易感者对于缺氧的呼吸反应减弱,导致肺泡内氧分压的降低,是造成肺血管收缩的主要因素^[30,31]。除此之外,呼吸反应减弱还可能通过动脉血氧分压和独立于肺泡氧分压的外周化学感受器两种途径导致肺血管收缩^[31]。肺内的血管收缩是不均匀的,肺小动脉的收缩更加显著^[32]。

2.2.1.2 局部的高灌注

低氧环境下肺血管的不均匀收缩造成了部分毛细血管的高灌注。Hultgren^[33]提出在肺血管收缩相对不显著的区域就会出现高灌注,从而导致毛细血管压力的升高和渗

出增加。对高原肺水肿患者的放射性同位素灌注研究结果也支持这一观点^[34]。除此之外,先天性及获得性肺循环异常的患者对高原肺水肿的高度易感,也支持这一结论^[35]。

2.2.1.3 内皮功能紊乱 内皮功能的紊乱对肺动脉高压的形成可能有一定的作用,包括扩血管物质的减少和缩血管物质的增加^[8]。一氧化氮是内皮产生的扩血管因子,有研究表明,肺血管收缩的增强与一氧化氮的合成减少有关^[36],且有试验证实吸入一氧化氮可降低易感者的肺动脉收缩压^[34]。血管内皮还可以合成血管收缩因子,如内皮素-1。高原肺水肿易感者的内皮素-1水平显著升高^[37],且内皮素的浓度与肺动脉收缩压有直接关系^[8]。

2.2.1.4 交感神经的激活 交感神经的过度激活在高原肺水肿的发生中可能起一定作用^[38]。其间接证据是 α 受体阻滞剂相对于其他血管扩张剂对患者血流动力学和氧合状态的良好改善^[39]。其他一些因素,如缺氧诱导因子的产生、自由基的增加等可能也会在肺动脉高压的形成中起一定作用^[31]。

2.2.2 炎症的作用 许多试验证实了高原肺水肿患者中存在炎症。许多高原肺水肿患者存在发热、白细胞升高和血沉加快^[8]。对高原肺水肿患者支气管肺泡灌洗液的检验也发现了明显的细胞反应、促炎介质和细胞因子显著增加,在肺水肿好转后也随之改善^[40]。然而,有研究者认为,高原肺水肿中的炎症表现是一种继发的非特异性反应,而非原发的病理生理过程^[29]。

2.2.3 肺泡液的清除 有研究表明,肺泡液的清除功能受损可能在高原肺水肿的发病中起到一定作用^[4]。其间接证据是吸入具有加强肺泡液清除功能的 β 受体激动剂沙美特罗,能够降低高原肺水肿发病率^[41]。

2.2.4 压力性衰竭 渗出增加最初是由于肺泡毛细血管屏障对高分子量分子的选择性发生了改变导致。而肺微血管压力升高引起肺内气体交换屏障的结构改变所导致的血浆和细胞液外渗,称为压力性衰竭。压力性衰竭被认为是高原肺水肿发病的最终过程^[42]。

经过近一个世纪的研究,人们对于急性高原病的认识逐渐深入。但是可以看出,其现有的机制学说仍然存在争议,新的机制靶点有待进一步探索。对其发病机制的正确认识,无疑会使对该病的预防和治疗进入新的阶段。

【参考文献】

[1] West JB. T. H. Ravenhill and his contributions to mountain sick-

- ness[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1996, 80(3): 715-724.
- [2] Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, *et al.* Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update [J]. *Wilderness Environ Med*, 2014, 25(Suppl 4): S4-S14. DOI: 10.1016/j.wem.2014.06.017.
- [3] Bartsch P, Swenson ER. Clinical practice: acute high-altitude illness[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2294-2302. DOI: 10.1056/NEJMc1214870.
- [4] Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 107-114. DOI: 10.1056/NEJM200107123450-206.
- [5] Hackett PH, Roach RC. High altitude cerebral edema[J]. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(2): 136-146. DOI: 10.1089/1527029041352054.
- [6] Singh I, Khanna PK, Srivastava MC, *et al.* Acute mountain sickness[J]. *N Engl J Med*, 1969, 280(4): 175-184. DOI: 10.1056/NEJM196901232800402.
- [7] Lawley JS, Alperin N, Bagci AM, *et al.* Normobaric hypoxia and symptoms of acute mountain sickness: elevated brain volume and intracranial hypertension [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(6): 890-898. DOI: 10.1002/ana.24171.
- [8] Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness [J]. *Lancet*, 2003, 361(9373): 1967-1974. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13591-X.
- [9] Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, *et al.* High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology [J]. *JAMA*, 1998, 280(22): 1920-1925.
- [10] Otis SM, Rossman ME, Schneider PA, *et al.* Relationship of cerebral blood flow regulation to acute mountain sickness[J]. *J Ultrasound Med*, 1989, 8(3): 143-148.
- [11] Jensen JB, Wright AD, Lassen NA, *et al.* Cerebral blood flow in acute mountain sickness [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1990, 69(2): 430-433.
- [12] West JB. High-altitude medicine[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(12): 1229-1237. DOI: 10.1164/rccm.201207-1323CL.
- [13] Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 175-191. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70014-6.
- [14] Severinghaus JW. Hypothesis: angiogenesis cytokines in high altitude cerebral edema [J]. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1995, 107: 177-178.
- [15] Tissot van Patot MC, Leadbetter G, Keyes LE. *et al.* Greater free plasma VEGF and lower soluble VEGF receptor-1 in acute mountain sickness[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2005, 98(5): 1626-1629. DOI: 10.1152/jappphysiol.00589.2004.
- [16] Bailey DM, Roukens R, Knauth M, *et al.* Free radical-mediated damage to barrier function is not associated with altered brain morphology in high-altitude headache [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(1): 99-111. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600169.
- [17] Bailey DM, Taudorf S, Berg RMG, *et al.* Increased cerebral output of free radicals during hypoxia: implications for acute

- mountain sickness? [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(5): R1283 – 1292. DOI: 10.1152/ajpregu.00366.2009.
- [18] Bailey DM, Davies B. Acute mountain sickness; prophylactic benefits of antioxidant vitamin supplementation at high altitude[J]. *High Alt Med Biol*, 2001, 2(1): 21 – 29. DOI: 10.1089/152702901750067882.
- [19] Baillie JK, Thompson AA, Irving JB, *et al.* Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial [J]. *QJM*, 2009, 102(5): 341 – 348. DOI: 10.1093/qjmed/hcp026.
- [20] Houston CS. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitudes[J]. *JAMA*, 1989, 261(24): 3551 – 3552.
- [21] Kallenberg K, Bailey DM, Christ S, *et al.* Magnetic resonance imaging evidence of cytotoxic cerebral edema in acute mountain sickness [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(5): 1064 – 1071. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600404.
- [22] Schoonman GG, Sandor PS, Nirrko AC, *et al.* Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(1): 198 – 206. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600513.
- [23] Baumgartner RW, Bartsch P, Maggiorini M, *et al.* Enhanced cerebral blood flow in acute mountain sickness [J]. *Aviat Space Environ Med*, 1994, 65(8): 726 – 729.
- [24] Jansen GF, Krins A, Basnyat B. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans [J]. *J Appl Physiol* (1985), 1999, 86(2): 681 – 686.
- [25] Nenan S, Boichot E, Lagente V, *et al.* Macrophage elastase (MMP-12): a pro-inflammatory mediator? [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005, 100 (Suppl 1): 167 – 172. DOI: 10.1002/ana.23796.
- [26] Wilson MH, Davagnanam I, Holland G, *et al.* Cerebral venous system and anatomical predisposition to high-altitude headache [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(3): 381 – 389. DOI: 10.1002/ana.23796.
- [27] Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, *et al.* Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease [J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 582 – 590. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006977.
- [28] Hultgren HN, Grover RF, Hartley LH. Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema [J]. *Circulation*, 1971, 44(5): 759 – 770.
- [29] Maggiorini M, Melot C, Pierre S, *et al.* High-altitude pulmonary edema is initially caused by an increase in capillary pressure [J]. *Circulation*, 2001, 103(16): 2078 – 2083.
- [30] Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, *et al.* Hypoxic pulmonary vasoconstriction [J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(1): 367 – 520. DOI: 10.1152/physrev.00041.2010.
- [31] Swenson ER, Bartsch P. High-altitude pulmonary edema [J]. *Compr Physiol*, 2012, 2(4): 2753 – 2773. DOI: 10.1002/cphy.c100029.
- [32] Schwenke DO, Pearson JT, Umetani K, *et al.* Imaging of the pulmonary circulation in the closed-chest rat using synchrotron radiation microangiography [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2007, 102(2): 787 – 793. DOI: 10.1152/jappphysiol.00596.2006.
- [33] Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: current concepts [J]. *Annu Rev Med*, 1996, 47: 267 – 284. DOI: 10.1146/annurev.med.47.1.267.
- [34] Scherrer U, Vollenweider L, Delabays A, *et al.* Inhaled nitric oxide for high-altitude pulmonary edema [J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(10): 624 – 629. DOI: 10.1056/NEJM19960307-3341003.
- [35] Naeije R, De Backer D, Vachiéry JL, *et al.* High-altitude pulmonary edema with primary pulmonary hypertension [J]. *Chest*, 1996, 110(1): 286 – 289.
- [36] Busch T, Bartsch P, Pappert D, *et al.* Hypoxia decreases exhaled nitric oxide in mountaineers susceptible to high-altitude pulmonary edema [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(2): 368 – 373. DOI: 10.1164/ajrcem.163.2.2001134.
- [37] Sartori C, Vollenweider L, Löffler BM, *et al.* Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema [J]. *Circulation*, 1999, 99(20): 2665 – 2668.
- [38] Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, *et al.* Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema [J]. *Circulation*, 1999, 99(13): 1713 – 1718. DOI: 10.1161/01.CIR.99.13.1713.
- [39] Hackett PH, Roach RC, Hartig GS, *et al.* The effect of vasodilators on pulmonary hemodynamics in high altitude pulmonary edema: a comparison [J]. *Int J Sports Med*, 1992, 13(Suppl 1): S68 – S71. DOI: 10.1055/s-2007-1024599.
- [40] Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, *et al.* Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high-altitude pulmonary edema [J]. *Respir Physiol*, 1998, 111(3): 301 – 310.
- [41] Swenson ER, Maggiorini M. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(21): 1631 – 1636. DOI: 10.1056/NEJMo013183.
- [42] West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries: role in lung and heart disease [J]. *Lancet*, 1992, 340(8822): 762 – 767.

(编辑: 兆瑞臻)