

## · 临床研究 ·

# 模拟急进 4500 米高原血浆去甲肾上腺素等激素水平变化及意义

隆 敏<sup>1</sup>, 田开新<sup>3</sup>, 喻 杨<sup>2</sup>, 于世勇<sup>2</sup>, 覃 军<sup>2</sup>

(第三军医大学第二附属医院: <sup>1</sup>内分泌科, <sup>2</sup>心内科, 重庆 400037; <sup>3</sup>成都军区 78509 部队, 成都 611731)

**【摘要】**目的 探讨急进 4500 m 高原血浆去甲肾上腺素 (NA)、肾上腺素 (ADR)、心钠素 (ANP) 浓度、肾素活性 (PRA) 变化及意义。方法 采用低压氧舱模拟急进 4500 m 高原, 43 名健康青年男性分别在进舱前和模拟高原 22 h 后接受静脉采血。高效液相色谱-电化学法检测 NA 及 ADR 浓度, 放射免疫方法检测 ANP 浓度及 PRA。急性高原反应 (AMS) 评分大于 10 分受试者为 AMS 组, 其余为 non-AMS 组。结果 与平原相比, 模拟高原 22 h 血浆 NA 及 PRA 降低[NA: (3.7 ± 0.8) vs (2.9 ± 0.5) μg/L; PRA: (2.9 ± 1.8) vs (1.3 ± 1.1) μg/(L·h);  $P < 0.01$ ], 而 ADR、ANP 升高[ADR: (2.0 ± 0.6) vs (2.5 ± 0.5) μg/L,  $P < 0.01$ ; ANP: (79 ± 31) vs (100 ± 42) ng/L,  $P < 0.05$ ]。虽然两组上述指标在平原均无显著差异, 但模拟高原 22 h AMS 组血浆 NA 浓度显著高于 non-AMS 组[(3.1 ± 0.4) vs (2.8 ± 0.5) μg/L,  $P < 0.05$ ]。AMS 评分与进舱前、后血浆 NA 浓度呈正相关 ( $r=0.435, 0.391, P < 0.05$ )。结论 急进高原初期机体发生明显神经-内分泌变化以适应外界环境变化, 这些改变可能与 AMS 有关。

**【关键词】**去甲肾上腺素; 肾上腺素; 心钠素; 肾素; 急性高原反应

**【中图分类号】** R825.4; R335

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2011.00034

## Change of plasma hormone levels at acute exposure to 4500 meters altitude and its significance

LONG Min<sup>1</sup>, TIAN Kaixin<sup>3</sup>, YU Yang<sup>2</sup>, YU Shiyong<sup>2</sup>, QIN Jun<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; <sup>3</sup>Unit 78509 of Chengdu Military Command, Chengdu 611731, China)

**【Abstract】 Objective** To explore changes of plasma noradrenaline (NA), adrenaline (ADR), atrial natriuretic peptide (ANP) levels, and plasma renin activity (PRA) at acute exposure to 4500m altitude and their significances. **Methods** A set of hypobaric chamber was applied to simulate 4500 m altitude. Venous blood samples of 43 healthy young males were obtained before and at 22 hours after acute exposure to simulate 4500 m altitude. High-performance liquid chromatography-electrochemical method was used to detect plasma NA and ADR concentrations, while plasma ANP concentration and PRA were detected by radioimmunoassay. Subjects whose scores were higher than 10 were allocated into acute mountain sickness (AMS) group, and those less than 10 into non-AMS Group. **Results** After acute exposure to high altitude, concentrations of plasma NA and PRA significantly decreased[NA: (3.7 ± 0.8) vs (2.9 ± 0.5) μg/L; PRA: (2.9 ± 1.8) vs (1.3 ± 1.1) μg/(L·h);  $P < 0.01$ ], however plasma ADR, ANP concentrations significantly increased[ADR: (2.0 ± 0.6) vs (2.5 ± 0.5) μg/L,  $P < 0.01$ ; ANP: (79 ± 31) vs (100 ± 42) ng/L,  $P < 0.05$ ]. Plasma NA concentration was significantly higher in AMS group than in non-AMS group after exposure to 4500 m altitude[(3.1 ± 0.4) vs (2.8 ± 0.5) μg/L,  $P < 0.05$ ], although it was not different at plain. AMS score was positively correlated with plasma NA concentrations either at plain or at 4500 m altitude ( $r=0.435, 0.391, P < 0.05$ ). **Conclusion** Apparent nerve-endocrine changes occur at acute exposure to high altitude, and these changes may be related to AMS.

**【Key words】** noradrenaline; adrenaline; atrial natriuretic peptide; renin; acute mountain sickness

机体迅速进入海拔 3000 m 以上高原, 各个系统迅速调适以适应环境强烈变化, 若不能迅速适应, 则在急进高原 2h 后开始出现包括头痛、恶心、呕吐等症状在内的轻型急性高原病即急性高原反应 (acute mountain sickness, AMS), 严重者甚至出现高原肺水肿 (high altitude pulmonary edema, HAPE),

高原脑水肿等<sup>[1,2]</sup>。由于高原现场恶劣环境因素影响, 迄今对急性高原第 1 天内的研究多数是运用吸入低氧混合气体模拟高原低氧环境而对低压、寒冷等其他高原环境无法模拟, 或是进行动物研究。国外少数使用低压氧舱模拟高原初期的研究, 受试者人数仅有数人, 且年龄、性别、种族、健康状况差异颇

大<sup>[3]</sup>。本研究应用大型低压氧舱模拟急进海拔 4500 m 高原 22 h, 对 43 名受试者进行血浆去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 等激素水平检测, 分析其与 AMS 的关系, 为进一步阐明急进高原初期机体神经内分泌系统变化以及 AMS 发病机制提供部分试验依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择某部平原籍健康入伍男性新兵 43 名, 年龄 (19±1) 岁, 身高 (167±3) cm, 体重 (59±6) kg, 无海拔 3000 m 以上高原居住史。将 25 名 AMS 症状学评分 10 分受试者纳入 non-AMS 组[评分为 (6.1±1.9)]; 18 名评分 > 10 分受试者纳入 AMS 组[评分为 (12.7±2.6)], 组间受试者年龄、身高、体质量均无统计学差异。

### 1.2 方法

1.2.1 模拟急进高原 采用第三军医大学高原军事医学系购自中国贵航风雷军械厂 DYC-Q 型低压氧舱模拟高原环境。43 名受试者分三批完成该试验。所有受试者在进舱当日晨完成空腹采血(海拔 242 m)后, 随即进入低压氧舱。通过调节相应参数, 使低压氧舱内环境(低氧、低压)以相当于 3 m/s 上升速度在 25 min 内模拟进入海拔 4500 m 高原, 并驻留 22 h。出舱前再次进行空腹采血。检测前夜及当日受试者未饮咖啡、茶、酒及吸烟。室内安静、避风, 检测前受试者先静坐休息至少 15 min。模拟高原过程中, 舱内氧浓度 19.2%~21.6%, 海拔高度 4497~4501 m, CO<sub>2</sub> 浓度 647~1083 ppm(1 ppm=1 mg/L), 新风量 0~513 m<sup>3</sup>/h, 氧分压 12.0~12.4 kPa (1 kPa=7.5 mmHg), 温度 12.6~16.6℃, CO<sub>2</sub> 分压 37.4~62.8 Pa, 湿度 52.7%~62.9%。

1.2.2 NA 及肾上腺素浓度检测 32 份血液样本同时进行了高效液相色谱-电化学法检测血浆 NA 及肾上腺素 (adrenaline, ADR) 浓度。使用 10%EDTA-Na<sub>2</sub> 30 μl 将晨空腹抽取的 2 ml 肘静脉血抗凝, 3000 r/min 离心 15 min, 分离血浆, 0.2 mol/L 高氯酸沉淀蛋白后 12000 g 4℃离心 20 min, 加样分析。高效液相色谱仪和人血浆 NA 标准品分别购自美国 Waters 及 Sigma 公司。

1.2.3 血浆肾素活性检测 采用放射免疫法检测血浆肾素活性 (plasma renin activity, PRA), 试剂购自

解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所。将 2 ml 静脉血缓慢注入预先使用 0.3 mol/L EDTA-Na<sub>2</sub> 230 μl、十二烷基醇 10 μl 和羟基喹啉 20 μl 处理的试管, 3000 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 按照说明加样及试剂, 运用放射免疫 γ 计数器测定空白管、标准管、对照管及测定管每 30 s 的放射性计数。绘制出标准曲线, 并根据血浆肾素活性 = 测定管血管紧张素浓度 - 对照管血管紧张素浓度, 计算出样本血浆肾素活性。

1.2.4 心钠素浓度检测 放射免疫法检测血浆心钠素 (atrial natriuretic peptide, ANP) 浓度, 试剂购自解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所。将 2 ml 静脉血注入预先用 10%EDTA-Na<sub>2</sub> 230 μl 抗凝和抑肽酶 40 μl 处理的试管, 3500 r/min 离心 10 min, 吸取上清液装入试管。标准品、标本或缓冲液 100 μl 各加入 1 个试管, 在标准管和样本管中加入 100 μl 抗血清, 4℃冰箱放置 24 h 后, 各试管中均加入 I<sup>125</sup>-ANP 100 μl, 4℃冰箱放置 24 h, 加入分离剂, 离心, 吸取上清液, 运用放射免疫 γ 计数器测定每 30 s 的放射性计数。绘制出标准曲线, 计算出样本 ANP 浓度。

1.2.5 AMS 评分 模拟高原第 22 h, 根据军用卫生标准“急性高原反应的诊断和处理原则”(GJB1098-91) 对受试者进行 AMS 症状学评分。模拟急进高原 22 h 所有受试者均未出现 HAPE、高原脑水肿等严重急性高原病, 仅表现为 AMS。

1.2.6 静息心率及血压 采用水银柱血压计测定受试者坐位右侧肱动脉收缩压和舒张压, 并计数静息心率。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计分析软件, 所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 *t* 检验进行进舱前后以及组间比较, 相关性分析采用 Person 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 模拟急进高原血浆 NA, ADR, ANP 浓度及 PRA 变化

表 1~表 3 结果表明, 与进舱前相比, 模拟 4500 m 高原 22 h, 血浆 NA 浓度及 PRA 显著下降 (*P* < 0.01), ADR 及 ANP 升高 (*P* < 0.01, *P* < 0.05)。与进舱前相比, 模拟高原两组 NA 及 PRA 均显著下降 (*P* < 0.01), non-AMS 组 ADR 及 ANP 升高 (*P* <

表1 模拟急进高原前后血浆 NA、ADR、ANP 浓度及 PRA 的变化 (x̄ ± s)

时间	NA(n=32, μg/L)	ADR(n=32, μg/L)	ANP(n=43, ng/L)	PRA[n=43, μg(L·h)]
进舱前	3.7 ± 0.8	2.0 ± 0.6	79 ± 31	2.9 ± 1.8
进舱后	2.9 ± 0.5**	2.5 ± 0.5**	100 ± 42*	1.3 ± 1.1**

注: NA: 去甲肾上腺素; ADR: 肾上腺素; ANP: 心钠素; PRA: 肾素活性。与进舱前比较, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01

表2 模拟急进高原前后 non-AMS 组与 AMS 组血浆 NA 和 ADR 浓度的比较 (x̄ ± s)

组别	n	时间	NA(μg/L)	ADR(μg/L)
non-AMS 组	18	进舱前	3.5 ± 0.9	2.1 ± 0.4
		进舱后	2.8 ± 0.5**	2.5 ± 0.5*
AMS 组	14	进舱前	3.9 ± 0.7	2.0 ± 0.7
		进舱后	3.1 ± 0.4**#	2.6 ± 0.6*

注: NA: 去甲肾上腺素; ADR: 肾上腺素; AMS: 急性高原反应。与进舱前比较, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01; 与 non-AMS 组比较, #P < 0.05

表3 模拟急进高原前后 non-AMS 组与 AMS 组血浆 ANP 浓度及 PRA 的比较 (x̄ ± s)

组别	n	时间	ANP(ng/L)	PRA[μg/(L·h)]
non-AMS 组	25	进舱前	80 ± 27	2.7 ± 1.8
		进舱后	103 ± 40*	1.3 ± 1.1**
AMS 组	18	进舱前	78 ± 37	3.1 ± 1.8
		进舱后	96 ± 45	1.3 ± 1.0**

注: ANP: 心钠素; PRA: 肾素活性。AMS: 急性高原反应。与进舱前比较, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01

表4 模拟急进高原 non-AMS 组与 AMS 组静息心率及血压的比较 (x̄ ± s)

组别	n	时间	心率(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
non-AMS 组	25	进舱前	67 ± 7	111 ± 7	68 ± 6
		进舱后	82 ± 10**	106 ± 10	67 ± 6
AMS 组	18	进舱前	66 ± 7	112 ± 7	68 ± 5
		进舱后	88 ± 17**	113 ± 10	65 ± 9

注: AMS: 急性高原反应; 1 mmHg=0.133 kPa。与进舱前比较, \*\*P < 0.01

0.05); AMS 组 ADR 升高 (P < 0.05), 但 ANP 无明显变化。组间比较发现进舱前两组各生化指标均无统计学差异, 但模拟高原 AMS 组 NA 高于 non-AMS 组, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

## 2.2 血浆 NA、ADR、ANP 浓度及 PRA 与 AMS 评分的相关性

分析发现, 模拟急进高原 22 hAMS 症状学评分与进舱前和进舱后的血浆 NA 浓度均呈显著正相关 (r=0.435, 0.391, P < 0.05), 但 AMS 评分与 ADR、ANP 浓度、PRA 均无明显相关性。

## 2.3 模拟急进高原静息心率、血压的变化

表 4 结果表明, 与进舱前相比, 模拟急进高原 22h, 两组静息心率均显著升高 (P < 0.01), 但静息收缩压、舒张压无显著变化, 组间差异也无统计学意义。

## 3 讨论

包括交感-肾上腺髓质系统等在内的多条神经-内分泌通路在急进高原时发生迅速调适以适应外界环境变化。即使如此, 急进海拔 3000~5000m 高原,

AMS 发病率高达 31%~66%, 其中绝大多数症状相对较轻, 虽然 AMS 发病高峰是在进入高原后 22~48 h, 但在进入高原最初数小时已经开始逐步出现一些 AMS 症状<sup>[1,4]</sup>。固有观念认为急进高原势必导致交感神经活性增强、迷走神经活性减弱, 但新近包括我们急进西藏高原现场<sup>[6]</sup>在内的多项研究均表明, 急进高原神经-内分泌系统的变化并非单一减弱或是增强, 而是具有时间依赖性<sup>[5]</sup>, 而追溯这种动态变化早在进入高原时已经开始发生, 这也是本研究锁定在急进高原第 1 天的原因。

令人疑惑的是回顾性分析发现, 超过 15 项关于模拟急性缺氧 (< 2d) 血浆或尿液儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 变化的研究中, 14 项研究未发现血浆和尿液 NA 水平有显著改变, 仅有 4 项研究观察到血浆和尿液 ADR 显著升高, 多项高原现场研究也仅有几项发现尿 NA 有所升高<sup>[3]</sup>。一项对 4 名远征海拔 7134m 帕米尔高原 Lenin 峰的受试者血浆相关指标检测发现, 血浆 NA 较平原显著升高而 ADR 显著下降, 但高原 CA 的检测在受试者从 Lenin 峰逐步返回至海拔 3600m 后, 此时受试者已进入高

原 16 d, 且曾经历过极限运动<sup>[7]</sup>。即使如此, 不少学者认为急进高原交感神经活性增强, 血浆 NA 未见升高可能是由于短暂高原暴露导致清除率增加、受试人数偏少以及检测方法相对落后。然而近年研究结果并未显示出原有期望的那样, 包括本研究在内的越来越多研究发现, 急进高原初期血浆 NA 浓度降低而非升高<sup>[3,8]</sup>。事实上, 氧分子作为 CA 合成限速酶——酪氨酸羟化酶的一个亚基, 其浓度直接影响到血浆 CA 水平, 急性低氧条件下血浆氧饱和度与 NA 水平显著相关<sup>[3]</sup>。结合笔者既往研究发现的心率变异性和冷加压试验变化, 笔者认为急进高原初期交感神经活性减弱, 而静息心率明显增加则有可能与交感-副交感神经平衡重新建立有关<sup>[9]</sup>。Loeppky 等<sup>[10]</sup>观察到模拟急进 4850 m 高原 12 h AMS 组血浆 ADR 升高, 而 non-AMS 组血浆 ADR 无显著变化, 且两组均未发现 NA 有显著改变。分析认为, Loeppky 等未发现急进高原后血浆 NA 显著变化可能与其检测时间点早于本研究有关, 当然也不能排除评分系统差异导致分组并不完全一致。组间比较发现 AMS 组高原 NA 水平显著高于 non-AMS 组, 而相关性分析也发现, AMS 症状学评分与进舱前和进舱后的血浆 NA 均显著正相关, 提示急进高原交感神经活性变化有可能与 AMS 发病有关。

肾素及 ANP 是体内调节水钠代谢的重要激素, 尤其是在急进高原体内容量负荷增加的时候<sup>[1]</sup>。然而, 有关急进高原肾素-血管紧张素-醛固酮系统及 ANP 变化的研究结果争议颇大。究其缘由可能与检测时间、海拔高度、研究对象的休息情况、运动、盐水摄入的控制等有关。研究证实, 血浆 ANP 水平与低氧程度及机体蒙受缺氧的时间有关<sup>[11,12]</sup>。在动物实验中, 犬吸入低氧混合气体 30 min 后内源性 ANP 轻度升高, PRA 及血管紧张素水平降低, 低剂量的外源性 ANP 灌注可抑制肾素释放、降低血管紧张素水平, 减轻急性缺氧诱导的肺动脉压增高以及肺血管抵抗<sup>[11]</sup>。当然, 体内肾素分泌主要与交感神经活性有关, 本研究发现模拟高原 22 h 血浆 PRA 显著下降与血浆 NA 变化相符。模拟高原 PRA 与 ANP 均发生显著变化, 共同发挥利钠利尿作用, 调节机体水钠平衡, 稳定血压, 这极有可能是机体代偿性活动。Kumar 等<sup>[13]</sup>观察到 19 名 HAPE 患者血浆 PRA 明显高于未发生 HAPE 的受试者。亦有研究发现, 患有 AMS 或 HAPE 者与不患此症者相比,

有较高的血 ANP 水平。然而在本研究中并未发现明显组间差异, 也未发现血浆 PRA, ANP 与 AMS 评分存在相关性, 这可能与模拟高度、持续时间、AMS 程度或类型有关, 故 ANP 与 PRA 在急性高原发病中的意义有待今后研究进一步阐明。

总之, 急进高原交感神经以及调节水钠代谢的重要激素 ANP 及 PRA 发生显著代偿性变化以维持体内水平衡, 稳定血压, 适应高原环境, 而这些变化的失代偿可能与 AMS 有关。

#### 【参考文献】

- [1] Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness[J]. *Lancet*, 2003, 361(9373): 1967-1974.
- [2] Kamimori GH, Ryan EJ, Otterstetter R, *et al.* Catecholamine levels in hypoxia-induced acute mountain sickness[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2009, 80(4): 376-380.
- [3] Rostrup M. Catecholamines, hypoxia and high altitude[J]. *Acta Physiol Scand*, 1998, 162(3): 389-399.
- [4] Wang SH, Chen YC, Kao WF, *et al.* Epidemiology of acute mountain sickness on Jade Mountain, Taiwan: an annual prospective observational study[J]. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(1): 43-49.
- [5] 隆敏, 覃军. 急进高原自主神经系统功能变化研究进展[J]. *解放军预防医学杂志*, 2008, 26(2): 147-149.
- [6] Qin J, Huang L, Tian KX, *et al.* Change of autonomic nervous system function in healthy young men during initial phase at acute high-altitude exposure[J]. *J med coll PLA*, 2008, 8(10): 270-275.
- [7] Chen KT, Chen YY, Wu HJ, *et al.* Decreased anaerobic performance and hormone adaptation after expedition to Peak Lenin[J]. *Chin Med J*, 2008, 121(22): 2229-2233.
- [8] Sevre K, Bendz B, Hanko E, *et al.* Reduced autonomic activity during stepwise exposure to high altitude[J]. *Acta Physiol Scand*, 2001, 173(4): 409-417.
- [9] 隆敏, 覃军, 黄岚, 等. 自主神经功能在急性高原反应发病中的意义[J]. *解放军医学杂志*, 2007, 32(4): 405-408.
- [10] Loeppky JA, Icenogle MV, Maes D, *et al.* Body temperature, autonomic responses, and acute mountain sickness[J]. *High Alt Med Biol*, 2003, 4(3): 367-373.
- [11] Hohne C, Drzimalla M, Krebs MO, *et al.* Atrial natriuretic peptide ameliorates hypoxic pulmonary vasoconstriction without influencing systemic circulation.[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2003, 54(4): 497-510.
- [12] Chen YF. Atrial natriuretic peptide in hypoxia[J]. *Peptides*, 2005, 26(6): 1068-1077.
- [13] Kumar R, Pasha Q, Khan AP, *et al.* Renin angiotensin aldosterone system and ACE I/D gene polymorphism in high-altitude pulmonary edema[J]. *Arviat Space Environ Med*, 2004, 75(11): 981-983.

(编辑: 周宇红)