

# 高原环境诱发大鼠心血管损伤的评估：临床和灌注指标的综合分析

付诗晗<sup>1</sup>, 孙艳秋<sup>1\*</sup>, 李敏娟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>宁强县中医医院, 陕西 汉中

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月28日

## 摘要

目的: 研究高海拔暴露对大鼠血液指标、心肌酶谱、心肌灌注、肺动脉压和免疫组化的影响。方法: 平原组(四川成都, 海拔约500米) 20只大鼠饲养至4周龄, 之后将10只大鼠转移运至青海玛多(海拔4200 m) 动物实验室饲养24周。24周后, 比较两组大鼠的血液指标、心肌酶谱、心肌灌注、肺动脉压和免疫组化的差异。结果: 在血液指标中观察到显著差异, 高海拔组RBC、HGB、HCT、MCV、ALT、Cr和TC水平高于平原组( $P < 0.05$ )。此外, AST、LDH和CK在内的心肌酶谱指数在高海拔组显著升高( $P < 0.05$ )。在心肌灌注参数方面, 与平原组相比, 高海拔组的MBF值较低, 而TTP、MTT指标显著增高( $P < 0.05$ )。高海拔组PA水平高于平原组( $P < 0.05$ )。高海拔组大鼠心肌有明显的病理变化, 包括心肌细胞排列紊乱、空泡变性。免疫组织化学标记物HIF-2 $\alpha$ 和VEGF在高海拔组的表达显著高于平原组( $P < 0.05$ )。结论: 这项研究表明, 暴露在高海拔地区会导致大鼠血液指数、心脏酶谱、心肌灌注、肺动脉压和免疫组织化学的显著变化, 并且心肌会受到一定损伤。这些发现表明, 高海拔环境会对身体的各个系统产生深远的生理影响。

## 关键词

高海拔暴露, 大鼠, 血液参数, 心肌灌注, 脂肪变性

# Assessment of Cardiovascular Injury Induced by Plateau Environment in Rats: A Comprehensive Analysis of Clinical and Perfusion Indices

Shihan Fu<sup>1</sup>, Yanqiu Sun<sup>1\*</sup>, Minjuan Li<sup>2</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 付诗晗, 孙艳秋, 李敏娟. 高原环境诱发大鼠心血管损伤的评估: 临床和灌注指标的综合分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2181-2190. DOI: 10.12677/acm.2024.1441280

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai<sup>2</sup>Ningqiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hanzhong ShaanxiReceived: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To study the effects of high altitude exposure on blood indices, cardiac enzyme profile, myocardial perfusion, pulmonary artery pressure and immunohistochemistry in rats. **Methods:** Twenty rats in the plain group (Chengdu, Sichuan Province, about 500 m above sea level) were reared until 4 weeks of age, after which 10 rats were transferred and transported to the animal laboratory in Mado, Qinghai Province (4200 m above sea level) for 24 weeks. After 24 weeks, the differences in blood indices, cardiac enzyme profiles, myocardial perfusion, pulmonary artery pressure, and immunohistochemistry were compared between the two groups of rats. **Results:** Significant differences were observed in blood indices, with higher levels of RBC, HGB, HCT, MCV, ALT, Cr and TC in the high altitude group than in the plains group ( $P < 0.05$ ). In addition, myocardial enzyme profile indices including AST, LDH and CK were significantly higher in the high altitude group ( $P < 0.05$ ). In terms of myocardial perfusion parameters, MBF values were lower in the high altitude group compared with the plain group, while TTP and MTT indices were significantly higher ( $P < 0.05$ ). PA levels were higher in the high altitude group than in the plain group ( $P < 0.05$ ). There were obvious pathological changes in the myocardium of rats in the high altitude group, including disturbed arrangement of cardiomyocytes and vacuolar degeneration. The expression of immunohistochemical markers HIF-2 $\alpha$  and VEGF was significantly higher in the high altitude group than in the plains group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** This study demonstrates that exposure to high altitude leads to significant changes in blood indices, cardiac enzyme profiles, myocardial perfusion, pulmonary artery pressure, and immunohistochemistry, and that the myocardium is subjected to some damage in rats. These findings suggest that high altitude environments can have profound physiological effects on various body systems.

## Keywords

High Altitude Exposure, Rats, Blood Parameters, Myocardial Perfusion, Steatosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

## 1. 引言

在高海拔地区生活或工作会对人体产生深远影响,导致各种生理变化和潜在的健康风险[1] [2]。由于氧气供应减少和生理需求增加,高海拔环境对人体构成了独特的挑战。高海拔地区被定义为海拔在1500~3500米[3]。当海拔超过2500 m,可在1~5 d内出现高原性疾病症状[4],不限于头痛、昏迷、恶心和呼吸困难等症状。当长期暴露于高海拔缺氧环境,会导致肺血管重塑和持续性肺动脉高压的发展,最终导致高原性心脏病的发生[5]。高原性心脏病是一种在高海拔地区暴露下常见的心血管疾病,其发病机制主要涉及机体对高原环境的缺氧适应不足。在高海拔环境下,氧气稀薄,导致机体组织器官缺氧,心脏需要更大的负荷来维持足够的氧气供应,同时血管舒缩调节受到影响,血管内皮功能受损,血液黏稠度增加,最终导致心脏负荷增加、心肌缺血、心律失常等病理变化[6]。暴露在高海拔环境中时,人体的

生理指标也会发生一定变化[7]。由于登山和航空等高海拔活动越来越受欢迎[8]，以及居住在高海拔地区对个人的影响，了解高海拔对机体的影响至关重要。

本研究的目的是研究高海拔暴露对大鼠血液指标、心肌酶谱、免疫组织化学、心肌灌注和肺动脉压的影响。通过比较平原组和高海拔组的这些参数，我们旨在了解高海拔引起的生理变化，并阐明这些变化的潜在机制。这项研究的发现有助于我们理解高海拔环境如何影响身体，并有可能深入了解生物体对极端海拔的适应和生理反应。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 实验动物的饲养环境与管理

20 只大鼠(SD 雄性)购买自中国成都达硕实验有限公司(生产许可证号: SCXK (川) 2020-030; 使用许可证号: SYXK (川) 2018-119)。将大鼠饲养至 4 周龄, 随机分为 2 组, 各 10 只, 将其中的 10 只大鼠转运至青海玛(海拔 4200 m)多动物实验室饲养 24 周。平原组大鼠(设置为对照组)和高原组大鼠均单独饲养在相同的实验室条件中, 室内空气保持流通, 昼夜节律变化自然光照, 鼠房温度 18°C~25°C, 湿度 40%~60%, 采用相同的饮食足量饲养。本研究遵循 ARRIVE 指南, 符合动物保护、动物福利等伦理原则进行。

### 2.2. CT 心肌灌注成像

CT 设备: GE 超高端 Revolution CT 扫描仪; 扫描参数: 管电压 80 kV, 管电流 100 mA, 16 cm 探测器覆盖轴扫, 层厚 5 mm, 转速 0.5 s/r, SFOV small body, DFOV 10 cm; 造影剂: 碘普罗胺(规格 100 ml: 62.34 g); 扫描流程: 先扫定位相(从头到尾部), 灌注扫描开始时注射造影剂(按照 0.2 ml/100g 标准 2~3 s 内手推注射完成), 扫描总时长 50 s, 流入期间隔 1 s, 流出期间隔 2 s, 扫描范围包括鼠首至下肢, 获得心脏灌注图像, 测量肺动脉压。后处理流程: 将获得的心脏灌注图像导入 GE AW4.6 工作站, 进入 CT tumor body 协议中的 4D perfusion 软件, 选取左心室中间段心肌手动划分 ROI, 自动生成各灌注参数 MBF、MBV、TTP、MTT 值及对应的时间-密度曲线(TDC)。

### 2.3. 血液指标和生化参数

CT 扫描结束后, 将大鼠运至西宁高原医学研究中心, 待大鼠麻醉完全后, 放置在大小适中的手术台上。固定四肢, 备皮完全暴露胸部, 逐层小心剪开大鼠皮肤、肌肉和肋骨, 注意不要损伤心脏周围的血管, 集腹主动脉血, 检测血液指标(RBC, HGB, HCT, MCV, ALT, Cr 和 TC), 分析心脏酶谱(AST, LDH 和 CK), 评估心肌灌注参数(MBV, MBF, TTP 和 MTT), 免疫组化染色检测(HIF-2 $\alpha$ , VEGF)。最后, 测量肺动脉压(PA)。注意采集过程中一只高海拔组大鼠血液指标污染, 故一只大鼠实验室指标不可用。

### 2.4. 组织病理学

完成血液采血后, 镊子夹闭心脏主动脉出口处, 分离心脏, 存于 4%多聚甲醛固定液中, 石蜡包埋。制备石蜡切片, 脱蜡, 苏木精-伊红(HE)染色, 在光学显微镜下分析。

### 2.5. 免疫组化

将心脏组织以 4  $\mu$ m 左右厚度连续切片, 进行脱蜡与水化, PBS 染液冲洗三次, 浸入 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 溶液 15 min, PBS 染液冲洗三次, 滴加适量 5% BSA 封闭液, 放置约 1 h, 加入一抗 4°C 过夜, PBS 染液冲洗三次, 加入二抗置于 37°C 环境下 30 min, PBS 染液冲洗三次, DAB 显色、脱水、透明和封片。

结果判定标准: 高倍镜下( $\times$ 400)观察视野范围 5~10 个, 心肌细胞的胞质或细胞核中出现棕黄色颗粒为染色阳性, 按染色强度与细胞阳性百分率乘积之和作为免疫组化评分, 如下表 1 所示。

**Table 1.** Immunohistochemical scores**表 1.** 免疫组化评分

阳性细胞	得分	染色强度	得分	合计	
阳性细胞 < 5%	0 分	无染色	0 分	0~1 分	阴性
阳性细胞 5%~25%	1 分	淡黄色	1 分	2~3 分	阴性
阳性细胞 26%~50%	2 分	棕黄色	2 分	3~4 分	阴性
阳性细胞 > 50%	3 分	深黄色	3 分	>4 分	阳性

## 2.6. 统计学处理

使用 SPSS25.0 统计学软件进行统计分析。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间比较用两独立样本  $t$  检验。非正态分布的计量资料用四分位数间距(P25, P75)表示, 两组间比较用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料用例(%)表示, 两组间比较用卡方检验。当  $P$  值小于 0.05 时被认为具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 体重和血液学参数

本研究中, 观察到暴露在高海拔地区的大鼠平均体重略高于居住在平原地区大鼠。然而, 值得注意的是, 观察到的两组体重差异不具有统计学意义( $P > 0.05$ ,  $P = 0.109$ )。高海拔组大鼠的 RBC、HGB、HCT、MCV、ALT、Cr 和 TC 水平显著高于平原组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详情见表 2。

**Table 2.** Comparison of body weight and blood parameters between rats in plain and high altitude groups**表 2.** 平原组和高海拔组大鼠体重和血液参数比较

指标	平原组(n = 10)	高海拔组(n = 9)	统计值	$P$ 值
体重(g)	608.60 $\pm$ 35.02	632.00 $\pm$ 23.27	1.694	0.109
RBC ( $10^{12}/L$ )	10.40 $\pm$ 0.84	13.82 $\pm$ 0.95	-8.322	<0.001
HGB (g/L)	199.90 $\pm$ 9.10	230.00 $\pm$ 5.55	-8.518	<0.001
HCT (%)	63.70 (61.30, 67.65)	74.20 (70.15, 75.25)	-12.244	0.005
MCV (fL)	54.61 $\pm$ 1.22	61.11 $\pm$ 1.81	-9.278	<0.001
ALT (U/L)	89.67 $\pm$ 21.40	168.40 $\pm$ 95.54	2.536	0.030
Cr (U/L)	6.70 $\pm$ 12.70	52.00 $\pm$ 7.65	3.420	0.003
TC (mmol/L)	2.33 $\pm$ 0.3	1.30 $\pm$ 0.21	7.308	<0.001

注: RBC: 红细胞; HGB: 血红蛋白; HCT: 红细胞压积; MCV: 平均红细胞体积; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; Cr: 血肌酐; TC 总胆固醇。

### 3.2. 心肌酶谱参数

本研究中, 观察到高海拔组大鼠的 AST、LDH 和 CK 心肌酶谱指数均高于平原组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详情见表 3。

### 3.3. 心肌灌注及肺动脉压

本研究比较了高海拔组与平原组大鼠在 MBV、MBF、TTP、MTT 和 PA 方面的差异。研究结果表明, 高海拔组大鼠的 MBF 值低于平原组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高海拔组大鼠的 MBV、TTP、MTT、

PA 指标均高于平原组。然而,值得注意的是,两组之间的 MBV 指标无统计学意义( $P > 0.05$ )。详情见表 4。图 1 所示的直方图描绘了平原组和高海拔组大鼠心肌灌注指数的分布。

**Table 3.** Comparison of myocardial enzyme profile indexes between plain and high altitude groups of rats

**表 3.** 平原组和高海拔组大鼠心肌酶谱指标比较

指标	平原组(n = 10)	高海拔组(n = 9)	统计值	P 值
AST (U/L)	405.67 ± 135.27	721.20 ± 359.25	2.476	0.024
LDH (U/L)	3079.00 (2667.00, 3581.50)	3722.00 (2749.00, 5263.75)	-3.511	<0.001
CK (U/L)	8068.00 (5430.00, 13093.50)	20593.00 (12378.00, 27571.25)	-2.205	0.027

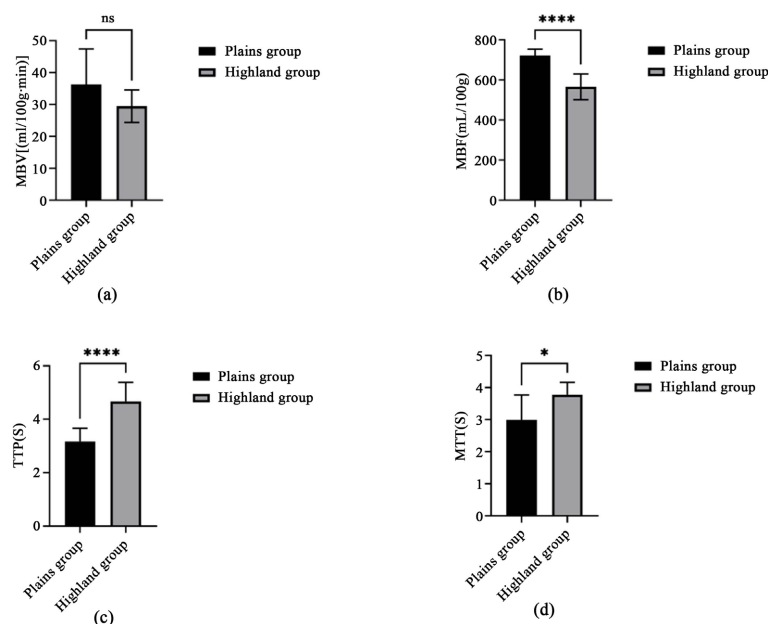
注: AST: 谷草转氨酶; LDH: 乳酸脱氢酶; CK: 肌酸激酶。

**Table 4.** Comparison of myocardial perfusion and pulmonary arterial pressure in rats from plains and high altitude groups

**表 4.** 平原组和高海拔组大鼠心肌灌注和肺动脉压比较

指标	平原组(n = 10)	高海拔组(n = 9)	统计值	P 值
MBV (S)	36.31 ± 11.14	29.47 ± 5.09	1.750	0.104
MBF [mL/(100 g·min)]	722.95 ± 31.60	566.06 ± 64.14	6.648	<0.001
TTP (S)	3.30 (3.00, 3.51)	4.65 (4.13, 5.36)	-3.512	<0.001
MTT (S)	2.99 ± 0.78	3.78 ± 0.38	-2.750	0.014
PA (mmHg)	14.78 (13.89, 17.66)	27.77 (25.65, 29.20)	-3.464	<0.001

注: MBV: 血容量; MBF: 血流量; TTP: 达峰时间; MTT: 平均通过时间; PA: 肺动脉压。



**Figure 1.** Comparison of myocardial perfusion parameters in rats from plain and high altitude groups. MBV: blood volume; MBF: blood flow; TTP: time to peak; MTT: mean time to passage; ns indicates no statistical difference, \* indicates  $P < 0.05$ , and \*\*\*\* indicates  $P < 0.001$ , as compared with the plain group

**图 1.** 平原组和高海拔组大鼠心肌灌注参数比较。MBV: 血容量; MBF: 血流量; TTP: 达峰时间; MTT: 平均通过时间; 与平原组相比, ns 表示无统计学差异, \* 表示  $P < 0.05$ , \*\*\*\* 表示  $P < 0.001$

### 3.4. 血液学参数、心肌酶谱和心肌灌注指标的相关性分析

本研究使用 Pearson 积差相关,对临床指标之间进行相关性分析(见图 2)。由图 2 相关系数热图可知,血液参数、心肌酶谱、心肌灌注参数之间存在相关性。

散点图显示 RBC 计数与 HGB、HCT 均呈正相关(见图 3(a)、图 3(b)),但 RBC 计数与 MCV 呈负相关(见图 3(c))。本研究发现 AST 与 LDH、CK 之间呈正相关(见图 4(a)、图 4(b)); MBF 与 TTP 呈负相关(见图 4(c))。

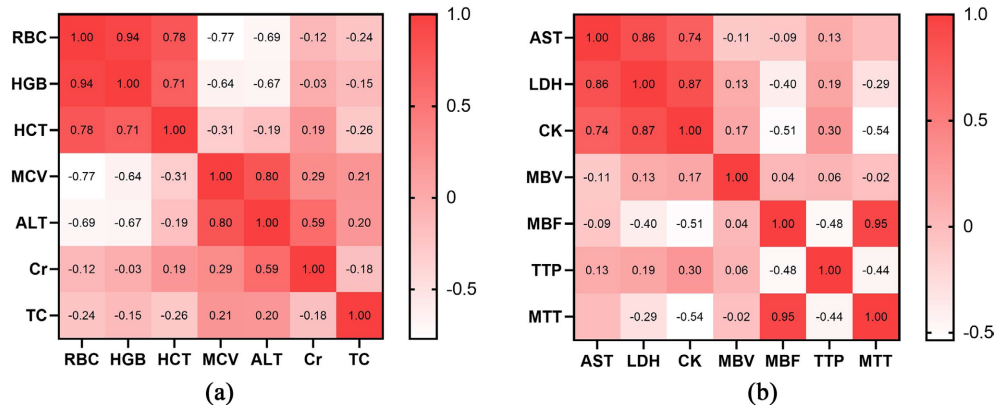


Figure 2. Heat map of Pearson correlation coefficients. Blood parameters (a), cardiac enzyme profile and myocardial perfusion (b)

图 2. Pearson 相关系数热图。血液参数(a), 心肌酶谱及心肌灌注(b)

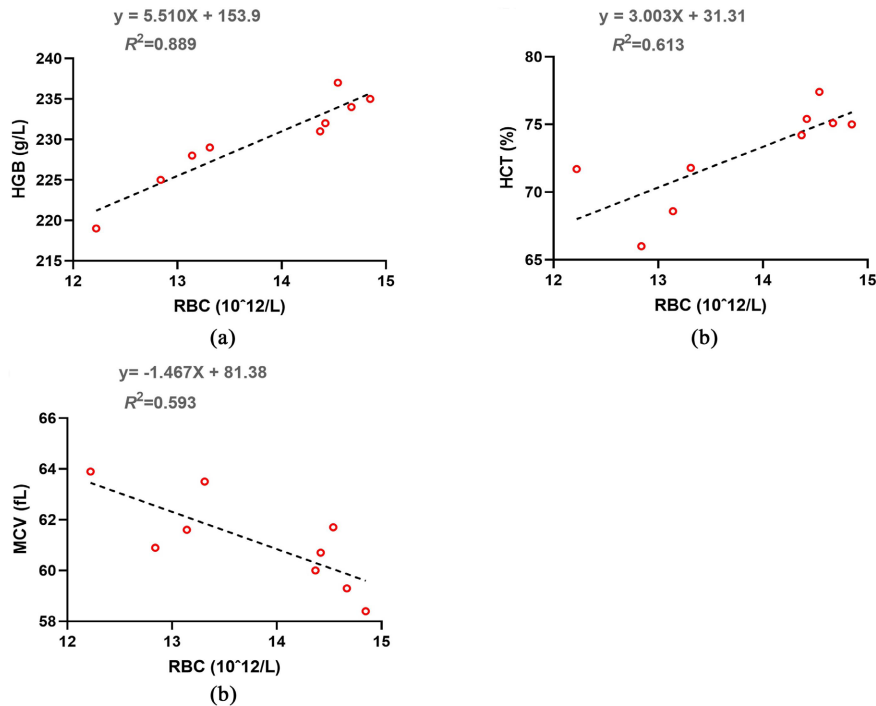
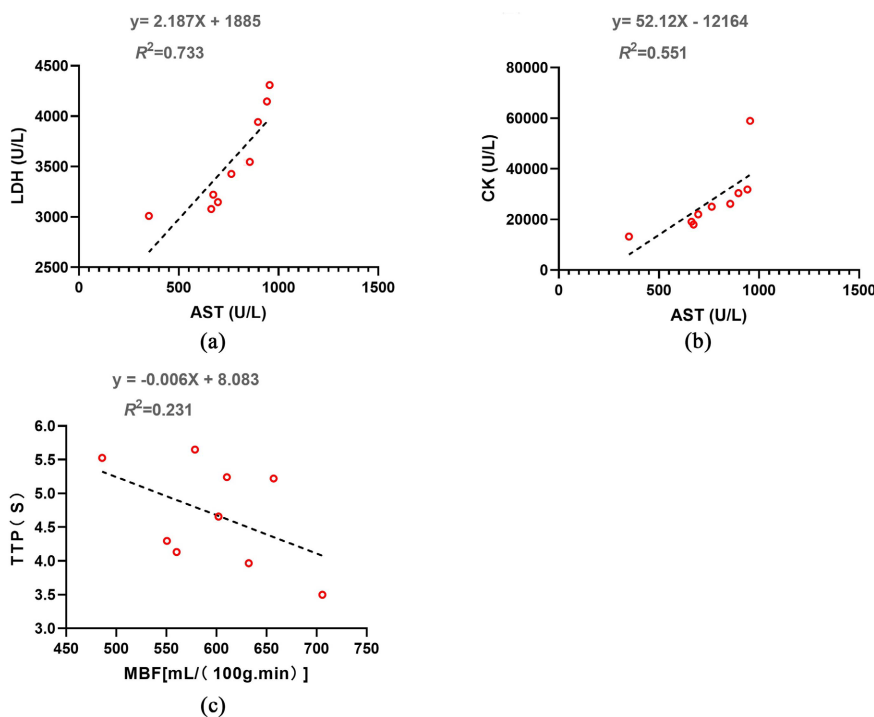


Figure 3. Scatter plot of correlation between blood parameters. RBC: red blood cells; HGB: hemoglobin; HCT: erythrocyte pressure volume; MCV: mean corpuscular volume

图 3. 血液参数之间的相关性散点图。RBC: 红细胞; HGB: 血红蛋白; HCT: 红细胞压积; MCV: 平均红细胞体积



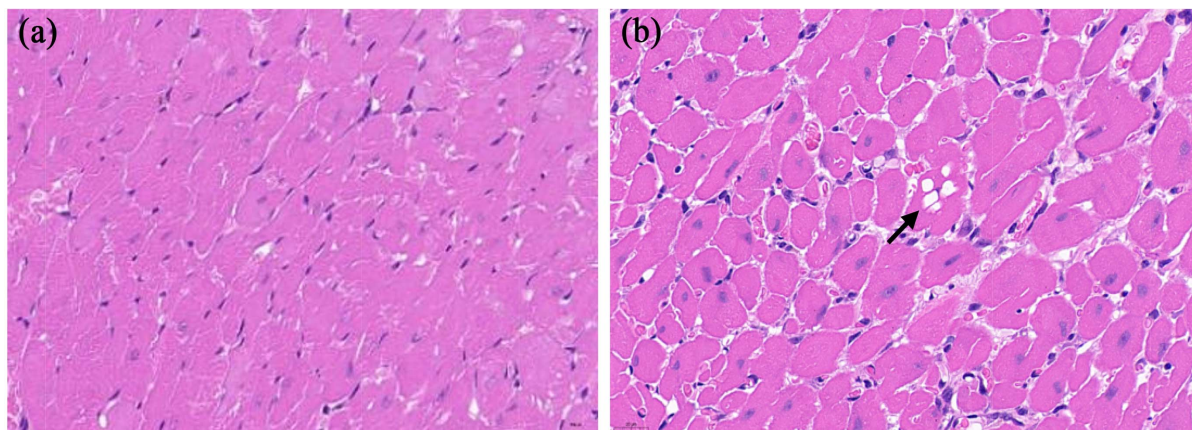


**Figure 4.** Scatter plot of the correlation between myocardial enzyme profiles and myocardial perfusion parameters. AST: glutamate aminotransferase; LDH: lactate dehydrogenase; CK: creatine kinase; MBF: blood flow; TTP: time to peak

**图 4.** 心肌酶谱和心肌灌注参数的相关性散点图。AST: 谷草转氨酶; LDH: 乳酸脱氢酶; CK: 肌酸激酶; MBF: 血流量; TTP: 达峰时间

### 3.5. 心肌组织病理学

如图 5(a), 图 5(b)所示: HE 染色后, 光镜下观察到高海拔组大鼠心肌细胞排列紊乱, 心肌间质见嗜酸性病变细胞浸润, 部分心肌细胞内出现空泡变性。

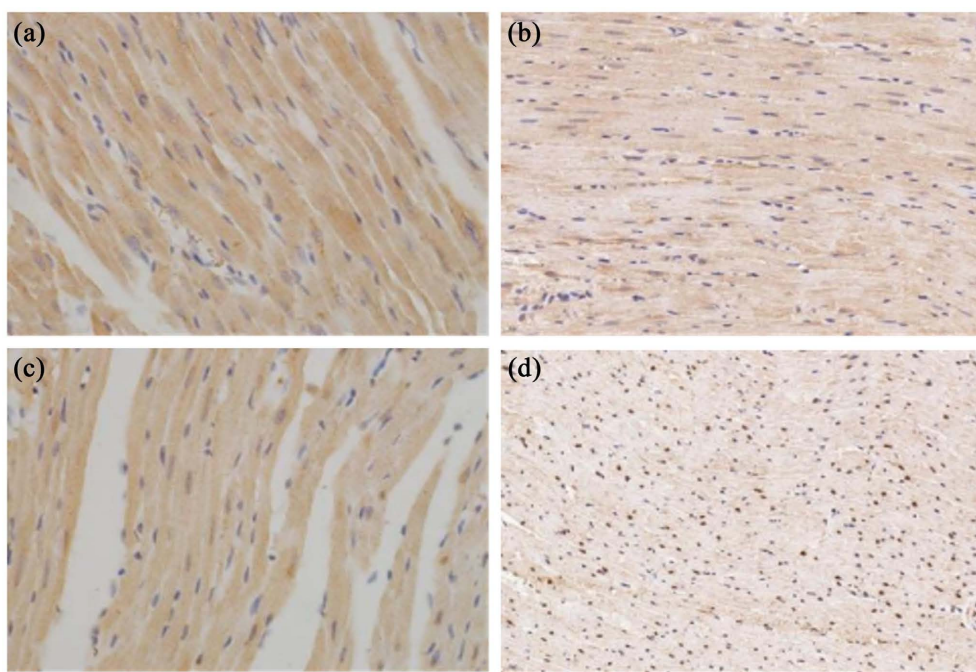


**Figure 5.** HE staining ( $\times 60$ ) of the left ventricle of rats in the plains and high altitude groups. (a) Normal cardiomyocytes were observed under the light microscope in rats of the plain group; (b) Disturbed arrangement of cardiomyocytes and vacuolar degeneration in some cardiomyocytes were observed under the light microscope of rats in the high altitude group (arrow heads)

**图 5.** 平原组和高海拔组大鼠左心室的 HE 染色( $\times 60$ )。 (a) 平原组大鼠光学显微镜下观察到心肌细胞正常; (b) 高海拔组大鼠光学显微镜下观察到心肌细胞排列紊乱, 部分心肌细胞内出现空泡变性(箭头)

### 3.6. 免疫组化染色

本研究观察到高海拔组的 HIF-2 $\alpha$ 、VEGF 的阳性率分别为 70% (7/10)、80% (8/10) 显著高于平原组的 10% (1/10)、20% (2/10)，且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。图 6 显示 HIF-2 $\alpha$ 、VEGF 表达情况。



**Figure 6.** Increased brown coloring granules in the nucleus or cytoplasm of HIF-2 $\alpha$  and VEGF cells in the plateau group. (a) HIF-2 $\alpha$  staining in the plains group; (b) HIF-2 $\alpha$  staining in the high altitude group; (c) VEGF staining in the plains group; (d) VEGF staining in the high altitude group.

**图 6.** 高原组的 HIF-2 $\alpha$  和 VEGF 细胞核或细胞质的褐色着色颗粒增多。(a) 平原组 HIF-2 $\alpha$  染色；(b) 高海拔组 HIF-2 $\alpha$  染色；(c) 平原组 VEGF 染色；(d) 高海拔组 VEGF 染色

## 4. 讨论

在全球范围内，约有 4 亿人居住在海拔 1500 米以上的地区，每年有 1 亿多低海拔地区的人访问海拔 2500 米以上的地区[9]。青海省位于青藏高原东北部，平均海拔 4000 米，汉族和许多少数民族居住在这里[10]。我们已知高海拔气候对当地人民的呼吸系统、心血管系统、睡眠质量造成影响[11]。本研究旨在通过对血生化的分析，了解高海拔引起的生理变化。

血液化学分析显示，与平原组相比，高海拔组的 RBC、HGB、HCT、MCV、ALT、Cr 和 TC 水平更高。RBC、HGB 和 HCT 水平的增加可归因于身体对高海拔缺氧的补偿反应[12]。这种反应是一种众所周知的适应机制，旨在改善向组织的氧气输送[13]。这种适应机制被称为“高原适应”，是人体对高海拔环境中缺氧的一种生理反应。在高海拔环境下，由于氧气稀薄，身体会通过增加 RBC、HGB 和 HCT 来提高血液的氧气携带能力。这些参数的增加可以增加血液中氧气的运载量，促进氧气向组织的输送，从而帮助身体应对缺氧环境。ALT、Cr 和 TC 水平的升高表明肝脏和肾脏功能障碍[14] [15] [16]，或高海拔引起的压力。此外，本研究观察到高海拔组心肌酶谱指数水平升高，包括 AST、LDH 和 CK。AST、LDH 和 CK 是心肌损伤后释放到血液中的酶[17]。AST 参与氨基酸代谢，尤其是天冬氨酸与  $\alpha$ -酮戊二酸之间的转移，AST 的升高提示心肌细胞受损。LDH 是一种催化乳酸转化为丙酮酸的酶，在心肌损伤后会释放到血液中。它存在于细胞质中，包括心肌细胞，因此也是心肌损伤的指标之一。CK 参与磷酸化反应，转



移磷酸基团从磷酸肌酸到 ADP 生成 ATP, 是细胞内能量代谢的重要酶之一, 主要存在于心肌细胞中, 心肌损伤后, CK-MB 释放到血液中, 尤其在心肌梗死的早期诊断中具有重要意义。与平原组相比, 这些水平较高表明高海拔暴露可能导致心脏组织应激或损伤。这些心肌酶的升高表明心肌由于低压缺氧而发生了生理变化。

本研究还评估了两组大鼠的心肌灌注参数及 PA。测量的参数包括 MBV、MBF、TTP、MTT 和 PA。结果显示, 高海拔组的 MBF 值较低。MBF 减少可归因于高海拔地区氧气供应的减少, 导致心脏组织的氧气和营养供应受损。此外, 高海拔组的 MBV、TTP、MTT 和 PA 指数较高, 反映出灌注时间延长和 PA 升高。大量的研究证明, 高海拔暴露会导致肺动脉压力升高[18] [19]。这一观察结果支持了我们在高海拔组大鼠中较高 PA 指数。散点图分析揭示了不同参数之间的重要相关性。观察到 RBC 计数与 HGB、HCT 呈正相关, 表明随着 RBC 计数的增加, HGB 和 HCT 水平增加。RBC 计数与 MCV 之间呈负相关, 表明随 RBC 计数增加, MCV 趋于降低。AST 与 LDH 和 CK 之间的正相关性表明心肌损伤和细胞应激同时增加。MBF 与 TTP 呈负相关, 提示心肌血流量增加会导致达峰时间延长。

高海拔组心肌的组织学评估显示了明显的病理变化, 包括心肌细胞排列紊乱和脂肪变性。这些改变表明高海拔暴露引起的心脏组织结构损伤和潜在的重塑[20]。支持这些观察结果的是, 免疫组织化学分析显示, 在高海拔组中, HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 标记物的表达水平显著较高。众所周知, HIF-2 $\alpha$  和 VEGF 参与低氧反应和血管生成的调节[21] [22]。这些标志物的上调表明心脏组织对高海拔缺氧条件有积极反应。

本研究的缺点是使用的样本量相对较小, 这可能会限制研究结果的可推广性。另外本研究主要集中在血液指数、心脏酶谱、免疫组织化学、心肌灌注和肺动脉压。其他重要参数, 如肺功能和心脏结构改变, 没有包括在研究中。下一步计划纳入这些指标更全面地了解高海拔暴露的生理影响。

## 5. 结论

总之, 这项研究为高海拔暴露对大鼠各种生理参数的影响提供了有价值的见解。在血液指标、心脏酶谱、免疫组织化学、心肌灌注和肺动脉压方面观察到的显著变化表明, 对高海拔环境的反应和适应是复杂的。这些发现对理解高海拔环境对多个身体系统的生理影响具有重要意义。

## 参考文献

- [1] Li, Y., Zhang, Y. and Zhang, Y. (2018) Research Advances in Pathogenesis and Prophylactic Measures of Acute High Altitude Illness. *Respiratory Medicine*, **145**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.004>
- [2] Garrido, E., Botella De Maglia, J. and Castillo, O. (2021) Acute, Subacute and Chronic Mountain Sickness. *Revista Clínica Española*, **221**, 481-490. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.12.013>
- [3] Bartscher, M., Bachmann, O., Hatzl, T., et al. (2001) Cardiopulmonary and Metabolic Responses in Healthy Elderly Humans during a 1-Week Hiking Programme at High Altitude. *European Journal of Applied Physiology*, **84**, 379-386. <https://doi.org/10.1007/s004210100393>
- [4] Gudbjartsson, T., Sigurdsson, E., Gottfredsson, M., et al. (2019) [High Altitude Illness and Related Diseases—A Review]. *Laeknabladid*, **105**, 499-507.
- [5] Sydykov, A., Mamazhakypov, A., Maripov, A., et al. (2021) Pulmonary Hypertension in Acute and Chronic High Altitude Maladaptation Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 1692. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041692>
- [6] Tashi, Q.Z., Tsering, S.B., Zhou, N.N., et al. (2022) A Study on the Molecular Mechanism of High Altitude Heart Disease in Children. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **15**, 721-731. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S356206>
- [7] Perger, E., Baillieux, S., Esteve, F., et al. (2022) Nocturnal Hypoxemia, Blood Pressure, Vascular Status and Chronic Mountain Sickness in the Highest City in the World. *Annals of Medicine*, **54**, 1884-1893. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2091791>
- [8] Sitko, S., Cirer-Sastre, R. and López Laval, I. (2019) Effects of High Altitude Mountaineering on Body Composition: A Systematic Review. *Nutrición Hospitalaria*, **36**, 1189-1195. <https://doi.org/10.20960/nh.02582>

- [9] Mallet, R.T., Burtscher, J., Richalet, J.P., *et al.* (2021) Impact of High Altitude on Cardiovascular Health: Current Perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, **17**, 317-335. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S294121>
- [10] Zhang, S., Liu, D., Gesang, D.Z., *et al.* (2020) Characteristics of Cerebral Stroke in the Tibet Autonomous Region of China. *Medical Science Monitor*, **26**, e919221. <https://doi.org/10.12659/MSM.919221>
- [11] Murray, A.J., Montgomery, H.E., Feelisch, M., *et al.* (2018) Metabolic Adjustment to High-Altitude Hypoxia: From Genetic Signals to Physiological Implications. *Biochemical Society Transactions*, **46**, 599-607. <https://doi.org/10.1042/BST20170502>
- [12] Haase, V.H. (2013) Regulation of Erythropoiesis by Hypoxia-Inducible Factors. *Blood Reviews*, **27**, 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>
- [13] Villafuerte, F.C., Simonson, T.S., Bermudez, D., *et al.* (2022) High-Altitude Erythrocytosis: Mechanisms of Adaptive and Maladaptive Responses. *Physiology*, **37**, 175-186. <https://doi.org/10.1152/physiol.00029.2021>
- [14] Senior, J.R. (2012) Alanine Aminotransferase: A Clinical and Regulatory Tool for Detecting Liver Injury-Past, Present, and Future. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **92**, 332-339. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.108>
- [15] Jeong, S.M., Choi, S., Kim, K., *et al.* (2018) Effect of Change in Total Cholesterol Levels on Cardiovascular Disease among Young Adults. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e008819. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008819>
- [16] Lasisi, T.J., Raji, Y.R. and Salako, B.L. (2016) Salivary Creatinine and Urea Analysis in Patients with Chronic Kidney Disease: A Case Control Study. *BMC Nephrology*, **17**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0222-x>
- [17] Zhu, T., Han, Q., Zhang, X., *et al.* (2021) Effects of Xinnaoning Combined with Trimetazidine on the Levels of CK and Its Isoenzymes, AST, ALT and LDH in Patients with Myocardial Ischemia. *American Journal of Translational Research*, **13**, 2875-2882.
- [18] Naeije, R. (2010) Physiological Adaptation of the Cardiovascular System to High Altitude. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **52**, 456-466. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.03.004>
- [19] Ge, R.L. and Helun, G. (2001) Current Concept of Chronic Mountain Sickness: Pulmonary Hypertension-Related High-Altitude Heart Disease. *Wilderness & Environmental Medicine*, **12**, 190-194. [https://doi.org/10.1580/1080-6032\(2001\)012\[0190:CCOCMS\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(2001)012[0190:CCOCMS]2.0.CO;2)
- [20] Sydykov, A., Maripov, A., Muratali Uulu, K., *et al.* (2019) Pulmonary Vascular Pressure Response to Acute Cold Exposure in Kyrgyz Highlanders. *High Altitude Medicine & Biology*, **20**, 375-382. <https://doi.org/10.1089/ham.2019.0046>
- [21] Tang, H., Babicheva, A., McDermott, K.M., *et al.* (2018) Endothelial HIF-2 $\alpha$  Contributes to Severe Pulmonary Hypertension Due to Endothelial-to-Mesenchymal Transition. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **314**, L256-L275. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00096.2017>
- [22] Melincovici, C.S., Boşca, A.B., Şuşman, S., *et al.* (2018) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)—Key Factor in Normal and Pathological Angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **59**, 455-467.