

慢性高原病的发病机制、诊断及治疗进展

罗秀勇¹, 耿惠^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院血液科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月18日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月21日

摘要

由于中国高速发展, 国防建设和高原建设的需求, 中国慢性高原病的防治、治疗问题越来越突出。慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)的发生机理相当复杂, 防治方法也尚未取得统一, 因此本章将就慢性高原病的发生机制、诊断与防治方法作一综述。

关键词

慢性高原病, 高原红细胞增多症, 缺氧

Progress in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Chronic Mountain Sickness

Xiuyong Luo¹, Hui Geng^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 18th, 2022; accepted: Apr. 12th, 2022; published: Apr. 21st, 2022

Abstract

Due to the rapid development of China, the demand of national defense construction and plateau construction, the prevention and treatment of chronic mountain sickness in China is becoming more and more prominent. The pathogenesis of chronic mountain sickness (CMS) is very complex, and the prevention and treatment methods have not been unified. Therefore, this chapter will review the pathogenesis diagnosis and prevention of chronic altitude sickness.

*通讯作者。

Keywords

Chronic Mountain Sickness, High Altitude Polycythemia, Hypoxia

Copyright © 2022 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. 前言

慢性高原病(Chronic mountain sickness, CMS)是指长期在海拔 2500 m 以上生活的原著民或外来人因对低氧环境的不适应而导致的各种疾病的发生, 包括高原红细胞增多症(High altitude polycythemia, HAPC)、高原性心脏病、高原肺动脉高压(High Altitude Pulmonary Hypertension, HAPH)等[1]。CMS 患者长期处于慢性缺氧的环境中, 常以血液系统改变中红细胞增生上调和低氧血症为主要特征, 使红细胞的增生加强导致红细胞积累, 血液处于高凝状态, 从而使缺氧加重, 由此恶性循环。由于血液高凝、低氧等生理变化及机体代偿, 使组织器官的缺血缺氧更易发生。随着维护国家安全和高原地区发展的需要, 各种各样的职业的人们向高原地区迁移。但对慢性高原病的整体叙述相对较少, 现目前对其发病机理、诊治研究进展进行综述。

2. 慢性高原病的发病机制

2.1. 氧化应激

在高海拔地区, 机体缺氧会造成氧自由基表达增加以及抗自由基的各种酶活性减少, 氧自由基表达高水平会使活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的产生增强, 导致氧化应激[2]。而氧化应激的特征是自由基(FR)或活性氧中间体(ROI)与抗氧化剂之间的生化失衡。其中 ROS 可参与细胞分化、细胞凋亡和生长以及免疫系统的过程[3]。而 ROS 的增加刺激介质信号分子的激活, 例如转录因子核因子 kappa-B (NF- κ B), 通过激活 PI3K-Akt/PKB 通路, 使炎症因子产生增多, 例如 IL-1 β 或 TNF- α [4]。此外, 炎症因子可分泌细胞因子和趋化因子并负责产生新的 ROI 和 RNS, 进一步损害细胞脂质并导致脂质过氧化产物和脂质衍生的醛, 诱导的炎症性疾病的发生。此外, Bailey 等人的 CMS 研究[5]显示, 高海拔地区居民的自由基形成和抗氧化防御之间的不平衡, 导致慢性全身氧化应激和炎症。

2.2. 炎症反应

氧化应激常与炎症反应同时存在, 因此, 氧化应激还可上调诱导因子 1 (HIF-1)的表达, 使下游促红细胞生成素(EPO)产生增多, 进而表达出红细胞过多的临床表现。反之, 炎症因子也会因缺氧等条件发生而释放增多, 内质网功能障碍也可能由氧化应激引起, 氧化应激导致折叠和/或错误折叠的蛋白质增加, 有助于加速与炎症途径相关的过程[6]。细胞因子是全身炎症的敏感性标志物, 例如: 白介素(IL)-1 β 由活化的巨噬细胞产生刺激 B 细胞的成熟和增殖以及更多的炎症介质的释放, 进而是组织损伤和炎症的发生, 此外, 高海拔和缺氧的条件下还可以诱导 IL-1 β 的分泌增加; IL-2 被称作是 T 细胞存货因子, 在免疫中起重要作用, 他参与 T 细胞和自然杀伤细胞的增殖、分化或活化, 病诱导先天性和适应性免疫反应; 而 IL-3 在早期造血中也起重要作用, 并且可诱导造血干细胞分化为髓系母细胞, 这可能与 HAPC 发生的机制有关。

2.3. 细胞的增殖及凋亡

红细胞增多是 CMS 的主要特征, 既往骨髓形态学研究表明, CMS 中造血细胞尤其是红细胞的增殖明显增强, 包括 EPO、促血小板生成素(TPO)和信号转导因子 STAT5、MAPK [7]。而红细胞过度积累也一方面是因为其本身生成增多, 另一方面是凋亡减少导致。在哺乳动物细胞中, 凋亡反应是通过内在途径或外在途径介导。而在 CMS 研究中 EPO 与 EPO 受体结合后, 可导致多条抗凋亡的通路被激活, Bcl-xl 表达增加[8], 在氧化呼吸链上目前已知存在四个呼吸链复合体, 其中, Bcl-xl 可使线粒体中复合体 IV 细胞色素 C 氧化酶释放减少, 使得 caspase-9 的表达减少, 使抗凋亡的能力增加[9]。同时缺氧可导致下游多个因子表达高水平, 包括 VEGF、EPO 等, 而 VEGF 可通过 MAPK/ERK 和 PI3K/Akt 信号转导途径使 Bax 基因表达低水平。

3. 慢性高原病的诊断

3.1. 症状

原发性 CMS 的诊断基于临床症状的存在, 包括头痛、头晕、呼吸困难和/或心悸、睡眠障碍、疲劳、局部发绀、手掌和脚底灼热、静脉扩张、肌痛、纳差、精神差和记忆减退。临床查体可有红细胞计数增高、严重低氧血症以及肺动脉高压(非强制性, mPAP > 30 mmHg 或 PASP > 50 mmHg 在居住海拔高度测量), 以及轻度或中度充血性心力衰竭的体征(非强制性) [9]。

3.2. 诊断标准

CMS 的诊断标准是第六届高原医学与生理学会议确定[1], 即: ① 移居或世居海拔高于 2500 米以上; ② 有头晕、气喘、心悸、失眠、头痛、发绀、静脉曲张等症状; ③ 血常规: (男) HB \geq 210 g/l, (女) HB \geq 190 g/l. (男) RBC \geq $6.5 \times 10^{12}/l$, (女) RBC \geq $6.0 \times 10^{12}/l$; (男) HCT \geq 6.5%, (女) HCT \geq 6.0%; ④ 肺动脉平均压 > 30 mmHg 或 PASP > 50 mmHg, 右心肥大; ⑤ 排除其他疾病导致的。

3.3. 辅助检查

由于 CMS 是一类综合性高原疾病, 因此, 其辅助检查中还可包括: ① 血液检查: 通过血常规检查, 测定 HB 水平、RBC 即血细胞比容, 用于初步判断是否存在 HAPC; ② 骨髓: HAPC 为红系增生活跃或正常, 而其他系未见明显异常。而真性红细胞增多症可出现基因异常, 由此可鉴别。③ 心电图, 可广泛应用, 但敏感性较低, 当出现肺动脉高压时, 心电图上可有肺动脉高压的表现; ④ 胸部 X 线及呼吸功能测定, 可用于鉴别 HAPC 是否合并呼吸系统疾病, 如呼吸睡眠暂停综合征(OSAS)、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等。⑤ 超声心动图, 可用于筛查高原心脏病。

4. 慢性高原病的治疗

4.1. 慢性高原病非药物治疗

4.1.1. 长期氧疗

CMS 根本原因是长期处于缺氧, 因此治疗的主要方法是提高氧浓度、使机体中氧分压上升。是治疗高原病的首要措施。长期处于高海拔地区, 因每天至少进行 1 小时以上的低浓度(2 min/l)氧疗, 则血氧饱和度达到机体的高峰, 可以作为高原预防性吸氧的参考方法。而有研究表明, 在海拔 5000 m 以上, 每天进行 5000 m 以上高原, 每天给予 1 小时以上的低浓度(2 min/l)氧疗, 持续 1 年时间, 可使 CMS 中最突出的 HAPC 患病率明显下降, 这不仅可以延缓疾病还可以改善症状[10]。因此, 氧疗一直是 CMS 的最重要的治疗, 而在中高海拔区域持续低强度氧疗则能减少类脂过氧化反应, 从而缓解因缺血造成的主要脏器

损害, 并维持线粒体氧化呼吸功能正常, 对 CMS 的防治也有一定效果。

4.1.2. 移居至低海拔生活

CMS 的临床表现在下降到低海拔或海平面后逐渐消失, 但再次返回高海拔后会再次出现。因此, 移居至低海拔地区生活, 这种做法在控制病情方面是会有明显效果, 但不能从根本上解决问题, 除非患者永久移居至低海拔地区。但有临床实践的证据表明, 定期前往低海拔地区可防止血红蛋白值达到过高水平[11]。但仍建议有条件患者, 可长期居住至低海拔地区。

4.1.3. 增加锻炼

体育锻炼已被提议作为一种更实用的非侵入性、非药物替代疗法。有证据表明, 有氧运动可能在减少红细胞质量和减少 CMS 症状方面发挥有益作用[12]。

4.2. 慢性高原病药物及其他治疗治疗

4.2.1. 乙酰唑胺

乙酰唑胺(ACZ)是一种碳酸酐酶的全身性磺胺抑制剂[13], 其机制是被认定能增加通气, 来调节氧饱和度。而在慢性缺氧暴露后使用 ACZ 药物, 不只是在预防性治疗而且在治疗性治疗中, 都可以通过调整血容量来有效的降低 HCT。另一方面, 促红细胞生成素是由肾小管细胞产生, 而 ACZ 对 EPO 有抑制作用, 是通过增加肾近端小管碳酸氢盐的排泄并抑制钠的再吸收作用于近端小管, 导致代谢性酸中毒和过度通气引起的呼吸性碱中毒。不仅如此, ACZ 还可增加副交感神经活动, 而高原适应的特征使副交感神经张力的恢复。

4.2.2. 血液稀释疗法

血液稀释疗法能有效降低红细胞浓度及血液黏度, 同时可增加血液流量并提高血液携带氧气的的能力, 因血流速度减慢可增加血管内形成血栓的分线, 反之, 血管内的血栓增多也可导致血流阻力的增加, 从而进一步的减缓血流速度是机体的缺氧加重。因此, 血液稀释疗法能增加组织和细胞的氧气, 同时辅以丹红注射液扩血管药物, 改善微循环, 可降低肺动脉压和右心室负荷[14]。但血液稀释治疗 CMS 的过多红细胞增多症, 虽然 HB 可明显下降且症状明显缓解, 但这不是一种从根本上解决的方法。若患者在接受血液稀释治疗后, 仍长期居住在海拔较高的地区, 症状及 HB 的升高仍会复发。

5. 小结

慢性高原病(CMS)是为高原地区的常见病, 对长期生活在高海拔地区的人们的健康生活造成了威胁, 该病的发生机理较为复杂, 但主要是与氧化应激、炎症反应、细胞增殖与凋亡有关。现随着我国的快速发生, 高原地区的建设也由此发展较快, 因此, 对进一步学习诊断 CMS 及治疗有着重要的意义。

参考文献

- [1] 国际高原医学会慢性高原病专家组. 第六届国际高原医学和低氧生理学术大会颁布慢性高原病青海诊断标准[J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5.
- [2] Pena, E., El Alam, S., Siques, P. and Brito, J. (2022) Oxidative Stress and Diseases Associated with High-Altitude Exposure. *Antioxidants (Basel)*, **11**, 267. <https://doi.org/10.3390/antiox11020267>
- [3] Yan, S.M., Resta, T.C. and Jernigan, N.L. (2020) Vasoconstrictor Mechanisms in Chronic Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension: Role of Oxidant Signaling. *Antioxidants (Basel)*, **9**, E999. <https://doi.org/10.3390/antiox9100999>
- [4] Aboyoussef, A.M., Abdel-Sattar, A.R., Abdel-Bakky, M.S., et al. (2021) Enoxaparin Prevents CXCL16/ADAM10-Mediated Cisplatin Renal Toxicity: Role of the Coagulation System and the Transcriptional Factor NF- κ B. *Life Sciences*, **270**, Article ID: 119120. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119120>

-
- [5] Bailey, D.M., Brugniaux, J.V., Filipponi, T., *et al.* (2019) Exaggerated Systemic Oxidative-Inflammatory-Nitrosative Stress in Chronic Mountain Sickness Is Associated with Cognitive Decline and Depression. *The Journal of Physiology*, **597**, 611-629. <https://doi.org/10.1113/JP276898>
- [6] Yi, H., *et al.* (2021) Serum Inflammatory Factor Profiles in the Pathogenesis of High-Altitude Polycythemia and Mechanisms of Acclimation to High Altitudes. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article ID: 8844438. <https://doi.org/10.1155/2021/8844438>
- [7] Zhao, C., Li, Z., Ji, L., Ma, J., Ge, R.L. and Cui, S. (2017) PI3K-Akt Signal Transduction Molecules Maybe Involved in Downregulation of Erythroblasts Apoptosis and Perifosine Increased Its Apoptosis in Chronic Mountain Sickness. *Medical Science Monitor*, **23**, 5637-5649. <https://doi.org/10.12659/MSM.905739>
- [8] Obeng, E. (2021) Apoptosis (Programmed Cell Death) and Its Signals—A Review. *Brazilian Journal of Biology*, **81**, 1133-1143. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.228437>
- [9] Ma, J., Ji, L., Li, Z., *et al.* (2019) Downregulation of Intrinsic Apoptosis Pathway in Erythroblasts Contributes to Excessive Erythrocytosis of Chronic Mountain Sickness. *Blood Cells, Molecules and Diseases*, **76**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.01.002>
- [10] Shi, Q.H., Wei, W., Ran, J.H., *et al.* (2015) Hydrogen Therapy Reduces Oxidative Stress-Associated Risks Following Acute and Chronic Exposure to High-Altitude Environment. *Biomedical and Environmental Sciences*, **28**, 239-241.
- [11] 马轶, 罗伟. 慢性高原病的最新治疗研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(35): 26+46.
- [12] Villafuerte, F.C. and Corante, N. (2016) Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Altitude Medicine & Biology*, **17**, 61-69. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0031>
- [13] Pichon, A., Connes, P., Quidu, P., *et al.* (2012) Acetazolamide and Chronic Hypoxia: Effects on Haemorrheology and Pulmonary Haemodynamics. *European Respiratory Journal*, **40**, 1401-1409. <https://doi.org/10.1183/09031936.00216011>
- [14] 钱稚萍, 王慰. 血液稀释疗法辅以家庭氧疗治疗慢性高原病 129 例疗效观察[J]. 中外医学研究, 2011, 9(29): 118.