

高原地区肺血栓栓塞症的研究进展探讨

王淑靖¹, 李玉红^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年5月9日; 发布日期: 2023年5月18日

摘要

肺血栓栓塞症(Pulmonary Embolism, PTE)近年发病率持续上升, 在美国, PE每年可能导致30万人死亡, 在心血管疾病死亡率中排名靠前。肺栓塞往往起病急, 可引起循环、呼吸等多脏器功能衰竭, 若不能及时诊治, 病死率很高。中国有26%的地区属于高原, 长期生活于高原会影响人体各器官、系统。虽然国内目前尚缺乏高海拔地区PTE详细的流行病学资料, 但肺栓塞在高原地区并不罕见。目前关于高原地区PTE患者的相关研究不足, 本文对高原地区急性肺栓塞相关内容综述如下, 以期引起重视。

关键词

高原, 高海拔, 肺栓塞

Research Progress on Pulmonary Thromboembolism in High Altitude Areas

Shujing Wang¹, Yuhong Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Respiratory Department, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 17th, 2023; accepted: May 9th, 2023; published: May 18th, 2023

Abstract

The incidence rate of Pulmonary Embolism (PTE) has continued to rise in recent years. In the United States, PE may cause 300,000 deaths every year, ranking top in cardiovascular disease mortality. Pulmonary embolism often starts quickly and can cause multiple organ failure such as circulation and respiration. If not diagnosed and treated in a timely manner, the mortality rate is high. 26% of

*通讯作者。

China's areas belong to the plateau, and long-term living on the plateau can affect various organs and systems of the human body. Although there is currently a lack of detailed epidemiological data on PTE in high-altitude areas in China, pulmonary embolism is not uncommon in high-altitude areas. At present, there is insufficient research on PTE patients in high altitude areas. This article summarizes the relevant content of acute pulmonary embolism in high altitude areas, in order to attract attention.

Keywords

Plateau, High Altitude, Pulmonary Embolism

Copyright © 2023 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. 高原环境对急性肺栓塞的影响

1.1. 高原环境特点

高海拔地区地势高耸, 造就了当地低压、低氧、低温、辐射强、干旱等生存特点, 其中最显著的气候特点是低氧。随着海拔高度的增加, 吸入其中氧分压也逐渐降低[1]。长期处于氧含量低的环境会引起机体产生一系列反应来适应低氧。所以长期生活在低氧状态, 高原居民在患病方面会表现出与平原居民不同的特点, 有罹患急、慢性高原病的几率。如果长期停留于高海拔地区, 肺血栓栓塞症的发生会较常见[2]。PTE 的发病机制包括大量遗传和后天危险因素, 如 V 因子突变、蛋白 C 缺乏、蛋白 S 缺乏、高龄、吸烟、妊娠/产褥期、恶性肿瘤、肥胖、长期卧床、外科手术、口服避孕药等[3] [4]。过去几年进行的研究表明, 暴露于中等、高和极端海拔是 PTE 的另一个危险因素[5]。一项研究[6]发现, 高原特殊的环境会增加深静脉血栓形成(Deep Venous Thrombosis, DVT)的风险, 高原住院患者在院 DVT 的发生率是平原的 30~40 倍。而下肢深静脉血栓栓塞肺动脉被认为是肺栓塞最常见的机制[7]。高海拔地区肺栓塞患者各方面与平原地区是否存在差异还没有明确的研究结果。

1.2. 高原环境对血栓形成影响

高海拔诱发血栓栓塞性疾病的确切病因尚不清楚。就目前研究, 有学者认为[8]低环境温度和低压缺氧是对高海拔地区生活的两个挑战, 长时间生活在高海拔地区会增加血栓性疾病的风险。Smallman [9]的一项调查发现, 同一段时间内驻扎于海拔 2210 米的美国军队血栓栓塞发病率显著高于驻扎于海平面的军队。Khalil [10]发现在海拔高度高于 2438 米的巴基斯坦高原服役的军人有 50 人发生了急性肺栓塞, 其中 25 例的危险因素是高原。因此高海拔的条件有助于建立血栓形成环境, 而高海拔诱发血栓栓塞性疾病, 包括急性肺栓塞的确切病因尚不清楚。

关于血栓的形成机制, Virchow 曾提出血栓形成三联征的理论, 即血流状态的改变、静脉壁损伤和血液高凝状态, 至今仍为各国学者所公认[11]。高海拔地区以高寒缺氧为特征, Virchow 提出的这三个方面在高原都受到海拔高度带来的各方面影响。高原地区海拔高, 气温低, 冬季天气严寒, 人们会偏爱高油高脂、含盐量较高的食物, 引起血脂过高等, 会导致血液流速减慢。寒冷天气下, 居民通常活动减少, 长期制动、久站久坐的人群会感到肢体肿胀、酸胀等, 血流速度也会相对缓慢。在高原低氧环境下, 红

细胞、血红蛋白及红细胞压积增加,而使血液黏稠度明显升高、红细胞堆积且变形能力下降,因而引起血液流变学、动力学以及血容量的变化,使血流速度缓慢[12]。高原地区与平原相比低氧,而低氧会导致缩血管物质分泌增加,血管随之收缩,血容量减少,血液黏滞度增加,血流也随之减慢。

Virchow 三联静脉淤滞、血管壁损伤和高凝状态这三个因素似乎都存在于高海拔,从而增加了血栓形成的风险。高海拔对血管内皮损伤的影响,是通过缺氧来增加血管收缩剂的释放、减少血管扩张剂,氧化应激和炎症反应增强等,从而导致血管内皮功能的损害[13][14]。之前有实验证据表明,培养的人静脉内皮细胞暴露于缺氧可能会增加其促凝血活性并抑制纤维蛋白溶解。在高海拔地区血管内皮功能发生障碍,发现D-二聚体和活化蛋白C抵抗会增加,机体呈促凝血状态,这也解释了高海拔环境静脉壁损伤促进凝血的现象。长期缺氧会引起血液成分发生改变,特别是凝血系统,出现高凝状态改变。处于高海拔环境,无论是在空中旅行,登山,或从事体育活动,已被观察到引起高凝状态,从而容易发生血栓栓塞事件[5]。目前研究[15]认为高海拔环境对机体的凝血纤溶系统有所影响,机体主要表现为高凝状态。海拔越高缺氧越严重,对机体的凝血纤溶系统的影响越大。高海拔地区的缺氧主要通过激活凝血和增加全身炎症来促进VTE的发生[16],但目前关于高原凝血及炎症的相关研究尚不足。

高海拔低压低氧环境导致的凝血机制变化是一个复杂的过程,还存有争议。长期处于高原,人群中凝血各项指标也会有相应变化。血小板数量增加,其聚集、黏附功能也增强。Hartmann [17]等人研究了暴露在海拔1000~1822米1~2周对血小板生成素(TPO)、血小板计数、促红细胞生成素(EPO)、血红蛋白、红细胞压积和红细胞的影响。观察到暴露后TPO、血小板计数和EPO显著增加,TPO升高与血小板计数呈正相关。而在之前的一项动物研究中[18],大鼠在减压室中暴露在模拟海拔5500米的环境中12周。观察到血小板数量减少,凝血酶原时间(PT)延长,部分凝血活酶时间(APTT)延长,几种凝血因子的水平升高,抗凝血酶的水平降低。多达54%的大鼠被发现患有血栓性心内膜炎和心肌或肾梗死。而高海拔地区对内源性、外源性抗凝途径的具体影响机制还有待进一步研究探讨。

2. 高原地区APE的特点

2.1. 高原APE危险因素

PTE是肺栓塞最常见的类型,其栓子多来自静脉系统,以下肢深静脉血栓形成最常见,诱发因素有很多,部分与遗传相关,其他获得性因素有很多,包括高龄、肥胖、瘫痪、手术、静脉曲张、心肺疾病、创伤、肿瘤、长期服用避孕药以及妊娠等。高原环境特殊,低氧、严寒环境带给肺栓塞患者有别于平原常见的危险因素。低压低氧环境损害血管内皮,低氧增加血液的凝固性,血流状态在高原也有改变,这些变化提高了当地的肺栓塞风险。

长期处于高海拔,人体面对低氧环境会产生一系列反应来习服,高原低氧、低压及疾病或其他情况导致的血氧饱和度低会引起造血系统产生的红细胞、血红蛋白失代偿性增加,会在一定程度上缓解人体的缺氧状态,但血细胞的过度增生将会增高血液的粘滞度,血栓形成的机会也就增加[19]。因此高原是高血红蛋白血症的高发地区。高红症往往会呈现动脉血氧饱和度低的情况,红细胞数量和血红蛋白数量增加,血液粘滞度提高,致使血液流动速度明显低于常人。Ristic [20]等发现,200例高原慢性缺氧的患者中有49人(24.5%)发生肺栓塞,同时患有红细胞增多症的100名患者有39人(39%)发生肺栓塞,不伴有红细胞增多症的100名患者肺栓塞的发生率仅为10%。一项病例对照研究[21]通过对低海拔(1800~2450 m)和高海拔(2500~4500 m)肺栓塞患者进行危险因素分析,发现红细胞计数、血红蛋白浓度的增高是高原地区PTE的独立危险因素。高原环境是否还存在其它导致肺血栓栓塞的危险因素还没有明确的定论,需要进一步探讨研究。

2.2. 高原地区 APE 的临床特点

高原环境特殊, 气候多变、低氧严寒会导致某些疾病表现出相应的高原特点, 例如好发人群、多发季节、疾病临床表现及预后等各方面的差异。高海拔的特殊环境会增加肺栓塞在人群中的发病率, 立足高原环境探讨研究当地肺栓塞患者的各项特征, 有利于改善高海拔地区肺栓塞人群的治疗及预后工作。

卢祥婷[22]等的横断面研究发现云南省高海拔地区 APE 患者以胸痛、呼吸困难为主要表现, 部分患者以晕厥为首表现, 典型“三联征”的患者较少, 最常见的危险因素为下肢静脉血栓、高血压、COPD。不同危险分层的患者临床症状、危险因素、实验室检查结果有所不同。西藏自治区的一项研究[23]基于不同海拔对 PTE 患者资料进行分析, 发现不同海拔组肺栓塞患者危险分层无明显差别, 但久居海拔更高处的病人往往会有更严重的低氧血症、血红蛋白和 D-二聚体的升高。高原地区 PTE 患者呼吸困难、胸痛、低氧血症的发生率均较低海拔地区高, 红细胞增多、血红蛋白浓度增高是独立危险因素。还有研究表明[21], 高原 PTE 患者的呼吸困难、胸痛等临床表现比平原患者更加典型。这都是高海拔地区有别于平原肺栓塞患者的临床特点。APE 的存活率取决于是否及时诊断和治疗, 长期呼吸困难和运动不耐受是急性肺栓塞后常见的临床问题[24]。慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)是急性肺栓塞的罕见并发症, 无论是否有症状[25]。高原 APE 患者在预后方面有无特殊, 还缺乏充分的长期调查随访。高原 PTE 的现状及预后还有待进一步关注和研究, 提高对肺栓塞知识的见解, 以降低高原肺栓塞患者的死亡率, 提高患者生活质量。

2.3. 高原地区 APE 的治疗

从历史上看, 急性肺栓塞治疗主要有两种方式: 抗凝治疗或全身溶栓治疗或两者联合治疗[26], 能有效疏通肺动脉血管和分支, 改善肺血管血流, 防止血栓再形成和复发。抗凝是 VTE 治疗的基石, 以防止血栓扩展和复发, 并允许自然纤维蛋白溶解。这是绝大多数 PE 患者所需的唯一治疗[27]。溶栓治疗是指对肺栓塞患者使用具有抗血栓栓子作用的药物, 以改善血供和局部微循环。三种溶栓药物已被批准用于高危急性 PE, 即链激酶、尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)。随着医疗条件的进步, 其他治疗方法, 如介入治疗、手术治疗等也在应用, 在一定程度上挽救患者生命。目前, 随着多学科合作诊疗的不断发展, 提出了肺栓塞反应小组(the Pulmonary Embolism Response Team, PERT)的概念, PERTS 是多学科团队, 专门从事肺栓塞的快速评估, 风险分层和治疗, 以及随访, 目标是改善患者预后[28]。

高海拔地区医疗水平相对落后, APE 最严重的并发症是右心室超负荷和功能障碍, 可能导致循环衰竭和死亡[29], 高原治疗效果可能会更不理想, 当地急性肺栓塞的治疗情况及预后还没有充分的研究。来自高原的研究[30]发现, 溶栓组总有效率、治疗后肺功能相关指标均显著优于抗凝组, 溶栓治疗对高原地区肺栓塞患者的临床效果更佳, 且对肺功能的改善作用更理想。并建议在肺栓塞患者治疗中重视溶栓疗法, 以期能够尽快恢复肺功能, 改善疗效, 并且不会显著增加出血和死亡的发生风险。其他疗法在高海拔地区还没有足够的临床研究, 有待进一步开展。

3. 展望

综上所述, 急性肺栓塞是常见的急症, 其发病率和病死率都较高。高原地区由于其相对特殊的环境, 低氧、高寒等, 各方面因素作用下促进了血栓的形成, 也相对增加高原肺栓塞的患病风险。目前高原肺栓塞尚未引起广泛的关注, 有关高海拔肺栓塞的相关研究还不充分, 高原低氧环境与肺栓塞疾病的具体关联还有待于进一步研究、总结, 高原环境艰苦、医疗条件相对较差, 给予及时诊断、诊治是提高高原肺栓塞预后、救治成功率的重要手段。

参考文献

- [1] Leon-Velarde, F., Maggiorini, M., Reeves, J.T., *et al.* (2005) Consensus Statement on Chronic and Subacute High Altitude Diseases. *High Altitude Medicine & Biology*, **6**, 147-157. <https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.147>
- [2] 蔡婷婷, 达娃次仁, 周红恩, 等. 高原地区不同海拔高度急性肺栓塞临床特征分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(10): 755-759.
- [3] Rogers, M.A., Levine, D.A., Blumberg, N., *et al.* (2012) Triggers of Hospitalization for Venous Thromboembolism. *Circulation*, **125**, 2092-2099.
- [4] Anderson, F.A. and Spencer, F.A. (2003) Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*, **107**, I-9-I-16.
- [5] Gupta, N. and Ashraf, M.Z. (2012) Exposure to High Altitude: A Risk Factor for Venous Thromboembolism? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **38**, 156-163. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1301413>
- [6] Kicken, C.H., Ninivaggi, M., Konings, J., *et al.* (2018) Hypobaric Hypoxia Causes Elevated Thrombin Generation Mediated by FVIII That Is Balanced by Decreased Platelet Activation. *Thrombosis and Haemostasis*, **118**, 883-892. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641566>
- [7] Duffett, L., Castellucci, L.A. and Forgie, M.A. (2020) Pulmonary Embolism: Update on Management and Controversies. *BMJ*, **370**, m2177. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2177>
- [8] Zhang, R., Yu, X., Shen, Y., *et al.* (2019) Correlation between RBC Changes and Coagulation Parameters in High Altitude Population. *Hematology*, **24**, 325-330. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1568658>
- [9] Smallman, D.P., Mcbratney, C.M., Olsen, C.H., *et al.* (2011) Quantification of the 5-Year Incidence of Thromboembolic Events in U.S. Air Force Academy Cadets in Comparison to the U.S. Naval and Military Academies. *Military Medicine*, **176**, 209-213. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-10-00144>
- [10] Khalil, K.F. and Saeed, W. (2010) Pulmonary Embolism in Soldiers Serving at High Altitude. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **20**, 468-471.
- [11] Bagot, C.N. and Arya, R. (2008) Virchow and His Triad: A Question of Attribution. *British Journal of Haematology*, **143**, 180-190.
- [12] 边惠萍. 高原红细胞增多并发肺动脉栓塞的临床分析[J]. 高原医学杂志, 2008, 18(3): 19-20.
- [13] Irrarrazaval, S., Allard, C., Campodonico, J., *et al.* (2017) Oxidative Stress in Acute Hypobaric Hypoxia. *High Altitude Medicine & Biology*, **18**, 128-134. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0119>
- [14] Pichler, H.J., Leichtle, A., Stutz, M., *et al.* (2016) Increased Endothelial Microparticles and Oxidative Stress at Extreme Altitude. *European Journal of Applied Physiology*, **116**, 739-748. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3309-3>
- [15] 马会明. 不同海拔人群凝血和纤溶功能差异研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [16] Brill, A., Suidan, G.L., Fau-Wagner, D.D. and Wagner, D.D. (2013) Hypoxia, Such as Encountered at High Altitude, Promotes Deep vein Thrombosis in Mice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **11**, 1773-1775.
- [17] Hartmann, S., Krafft, A., Huch, R., *et al.* (2005) Effect of Altitude on Thrombopoietin and the Platelet Count in Healthy Volunteers. *Thrombosis and Haemostasis*, **93**, 115-117. <https://doi.org/10.1160/TH04-02-0086>
- [18] Nakanishi, K., Tajima, F., Fau-Nakata, Y., Nakata, Y., Fau-Osada, H., *et al.* (1997) Hypercoagulable State in a Hypobaric, Hypoxic Environment Causes Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis in Rats. *The Journal of Pathology*, **181**, 338-346.
- [19] 肖迪, 时莹庆, 关巍, 等. 高原环境在血栓形成及血栓栓塞性疾病发病中作用的研究进[J]. 山东医药, 2017, 57(47): 102-106.
- [20] Ristić, L., Rančić, M., Fau-Radović, M., Radović, M., Fau-Cirić, Z., *et al.* (2013) Pulmonary Embolism in Chronic Hypoxemic Patients with and without Secondary Polycythemia—Analysis of Risk Factors in Prospective Clinical Study. *Medicinski Glasnik (Zenica)*, **10**, 258-265.
- [21] 曹成瑛, 陈秋红, 陈红, 等. 高原地区肺动脉血栓栓塞的临床特点及危险因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(4): 390-393.
- [22] Lu, X.T., Li, Y., Wang, Z.P., *et al.* (2022) Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism in High Altitude Area of Yunnan Province in China. *Chinese Journal of Cardiology*, **50**, 36-42.
- [23] Cai, T.T., Da Wa, W.C.R., Zhou, G.E., *et al.* (2019) Clinical Characteristics of Acute Pulmonary Embolism at Different Altitudes in Plateau Areas. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **42**, 755-759.
- [24] Morris, T.A., Fernandes, T.M. and Channick, R.N. (2022) Evaluation of Dyspnea and Exercise Intolerance after Acute Pulmonary Embolism. *Chest*, **163**, 933-941. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.06.036>
- [25] Delcroix, M., Torbicki, A., Gopalan, D., *et al.* (2021) ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hyper-

- tension. *European Respiratory Journal*, **57**, Article ID: 2002828. <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
- [26] Faluk, M., Hasan, S.M., Chacko, J.J., *et al.* (2021) Evolution of Acute Pulmonary Embolism Management: Review Article. *Current Problems in Cardiology*, **46**, Article ID: 100551. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100551>
- [27] Roy, P.M., Douillet, D. and Penaloza, A. (2022) Contemporary Management of Acute Pulmonary Embolism. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **32**, 259-268. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.06.002>
- [28] Rivera-Lebron, B.N., Rali, P.M. and Tapson, V.F. (2021) The PERT Concept: A Step-by-Step Approach to Managing Pulmonary Embolism. *Chest*, **159**, 347-355. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.065>
- [29] Leidi, A., Bex, S., Righini, M., *et al.* (2022) Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 2533. <https://doi.org/10.3390/jcm11092533>
- [30] 陈民, 黄丽萍, 美朗曲措, 等. 高原地区肺栓塞抗凝与溶栓治疗的比较[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(21): 5-6.