

肺动脉高压于高原地区的研究现状

王 柠¹, 刘彦民^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月1日; 录用日期: 2022年6月24日; 发布日期: 2022年7月5日

摘 要

我国是世界上高原面积最大的国家, 越来越多的人因为工作或旅游等各种原因进入高原, 一部分人因为无法适应高原特殊的环境会导致一系列头痛、嗜睡、疲劳和抑郁等症状甚至疾病。长期慢性低压缺氧是高原肺动脉高压(High altitude pulmonary hypertension, HAPH)的主要原因, HAPH是多种高原疾病的基础, 导致右心功能不全和右心衰竭, 甚至全心衰竭, 具有较高的致残率和病死率, 高原复杂的环境, 仍需寻求更为优化的治疗方法及个体化治疗方式。本文阐述肺动脉高压于高原地区的研究现状。

关键词

高原肺动脉高压, 肺动脉高压, 缺氧, 高海拔

Research Status of Pulmonary Hypertension in Plateau Area

Ning Wang¹, Yanmin Liu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Cardiology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jun. 1st, 2022; accepted: Jun. 24th, 2022; published: Jul. 5th, 2022

Abstract

China is the world's largest plateau area of the country, more and more people because of work or tourism and other reasons into the plateau, part of the people because they can not adapt to the special environment of the plateau will lead to a series of headaches, lethargy, fatigue and depression and other symptoms or diseases. Long-term chronic hypoxia is the main cause of pulmonary

*通讯作者。

arterial hypertension at high altitude, and high altitude pulmonary hypertension is the basis of various altitude diseases, leading to right heart dysfunction and right heart failure, or even whole heart failure, with high disability rate and mortality. In the complex environment at high altitude, more optimized treatment and individual treatment methods are still needed. This paper reviews the research status of pulmonary arterial hypertension in plateau area.

Keywords

High Altitude Pulmonary Hypertension, Pulmonary Arterial Hypertension, A Lack of Oxygen, High Altitude

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. 肺动脉高压与高原肺动脉高压

肺动脉高压(Pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种以肺血管重构和肺动脉压升高为特征的疾病,定义为海平面静息状态下,右心导管测量平均肺动脉压(Mean pulmonary arterial pressure, mPAP)大于或等于 25 mmHg [1]。

Simonneau 等在第六届世界肺动脉高压研讨会上对 PAH 最新的分类[1],即引起 PAH 的五组疾病分别是:1) PAH; 2) 左心疾病引起的 PAH; 3) 慢性肺病和/或缺氧引起的 PAH; 4) 慢性血栓栓塞性 PAH (CTEPH); 5) 不明或多因素机制引起的 PAH。其中第三组慢性高原暴露缺氧引起的 PAH 即为 HAPH。

世界上—部分人口居住在高海拔地区,例如西藏、安第斯山脉、埃塞俄比亚高原和天山等地区。高原环境暴露导致红细胞增多、严重低氧血症和神经症状,如头痛、嗜睡、疲劳和抑郁等。肺泡缺氧是高海拔环境中最突出的表现,对心肺系统的影响包括发展为 PAH。长期暴露于高海拔缺氧环境可引起肺血管重构和持续肺动脉高压的发展,这将增加右心室的压力负荷,最终导致右心衰竭、全心衰竭甚至死亡。HAPH 是由于慢性高原低压缺氧环境引起肺动脉压力增高的异常状态,2004 年第六届国际高原医学和低氧生理学术大会对本病的定义为,平均肺动脉压高于 30 mmHg 或肺动脉收缩压高于 50 mmHg,右心室肥大,有中度低氧血症,无红细胞增多症(女性血红蛋白 < 19 g/dl, 男性血红蛋白 < 21 g/dl) [2]。

2. 肺动脉高压与高原肺动脉高压研究现状

肺动脉压(Pulmonary artery pressure, PAP)提示肺血管重构的变化[3],早期研究显示久居高海拔居民的 PAP 升高[4]。组织学研究表明,长期居住在高海拔地区的人会发生肺血管结构重构,其特征是远端动脉肌化程度增加,平滑肌细胞延伸至没有肌化的小动脉,除了结构性血管重构,持续性血管收缩也是慢性缺氧诱导的肺动脉高压的一个重要因素[5]。

研究表明 HIF 通路[6]在 HAPH 发病中起重要作用, HIFs 家族是异源二聚体转录因子,由一个组成性表达的 β 亚基和三个氧敏感亚基 HIF-1 α 、HIF-2 α 、HIF-3 α 组成。缺氧诱导因子(HIF)通过促进缺氧条件下组织的氧供应,在氧稳态中发挥重要作用。HIF 通过调节数百个缺氧控制基因的转录来协调细胞内信号转导以应对缺氧[7]。有研究发现转基因小鼠中与受损的 HIF 信号相关的肺循环异常,即红细胞增多症小鼠模型中, HIF-2 α 缺失,而不是 HIF-1 α ,可以抑制红细胞增多症和肺动脉高压[8],表明 HIF-2 α 在 HAPH 的发展中起关键作用。几项全基因组选择研究为高海拔人群中编码 HIF 信号通路蛋白的基因变异 EPAS1

(编码 HIF-2a)和 EGLN1 (编码 PHD2)的自然选择提供了证据[9]。研究显示西藏人 EPAS1 和 EGLN1 基因多态性与血红蛋白浓度相关。值得注意的是, 较低的血红蛋白浓度和较低的红细胞质量可以降低血液粘度, 从而有助于肺循环更好地适应高原生活[10]。此外, 最近报道了高海拔的藏族人群中两种 EPAS1 变异与较低 PAP 值之间的关联[11]。

目前 HAPH 的发病机制仍不明确, 研究表明低氧诱导因子家族(HIFs)、血管活性因子(如内皮素(ET)-1、NO、血栓素(TX)A₂、5-羟色胺(HT)、前列环素(PGIs)等)、炎症因子、细胞凋亡等都有参与 HAPH 的发病。

Talbot 等研究表明, 控制铁的生物利用度可以调节肺循环对急性缺氧的反应[12], 即铁通过 HIF 介导干扰肺血管中的基因表达, 初始阶段, 几分钟后肺动脉压力平稳, 大约 45 分钟后开始加重, 导致肺动脉压力逐渐升高, 第二阶段为缺氧触发的新基因表达。目前尚不清楚铁如何改变肺血管缺氧反应性, 但铁的可获得性会改变急性和持续缺氧时的肺动脉压力和肺血管收缩反应, 这种相互作用可能与肺中 HIF 羟基化的抑制和增强有关。临床试验目前正在研究利用静脉铁治疗肺动脉高压患者的效果[12]。早期报道的慢性高原病患者严重肺动脉高压原因可能是由于铁缺乏, 因为过去常进行放血疗法。最近的一项研究表明, 营养铁缺乏是导致高海拔地区藏族儿童肺动脉高压右心衰的可能危险因素[13]。

PAH 可作为多种疾病的并发症发展, 包括慢性肺部疾病、肺栓塞、心血管疾病等许多其他疾病。然而, 除缺氧外, 其他原因也可能潜在地导致及促成了 HAPH [13], 如慢性心肺疾病、血栓性或栓塞性疾病等。一项流行病学调查表明, 高海拔地区新生儿出生时先天性心脏病发病率约为低海拔地区的 5~40 倍 [14] [15] [16], 肺动脉高压是先天性心脏病常见的并发症[17]。此外, 高海拔地区与先天性心脏病相关的 PAH 发病率也明显高于低海拔地区[18]。研究表明, 高海拔缺氧与血栓形成风险增加相关[19], 慢性缺氧引起的红细胞压积和红细胞增多影响血液黏度, 长期居住在高原地区的居民血小板计数升高, 血小板粘附性增强, 凝血时间缩短[4]。也有研究在长期适应高海拔环境的居民中发现了由血栓性闭塞性血管疾病引起的 PAH [20]。

最近国外多项性激素与 PAH 患病关系的研究中显示, 女性 PAH 患者的比例较高, 从 56~86%不等, 这意味着女性是 PAH 患病的危险因素[21], 尽管女性 PAH 患者的血管重构和丛状病变更严重, 但生存优势仍然存在, 表明女性对血管重构有更好的适应能力, 表现出更有利的血流动力学特征, 更好的右心室功能, 对内皮素受体拮抗剂(ERAs)治疗的反应更好, 生存率更高, 这归因于女性的雌激素水平与男性不同[22]。男性不太容易发展为 PAH, 更有可能对磷酸二酯酶 5 型抑制剂的治疗产生反应, 但预后较差[22]。欧洲肺动脉高压新启动治疗的前瞻性比较注册(COMPERA)调查显示[23], 从 2007 年到 2011 年调查的患者, 女性与男性的比例为 1.8:1, 这在年轻患者中最为明显, 随着绝经期的到来, 这一比例似乎有所下降, 另外, 年轻男性的 mPAP 高于年轻女性, 但这种差异在 45 岁后减弱。在男性和女性特发性 PAH 患者中, 血流动力学负荷, 包括 mPAP, 随着年龄的增长趋于下降到相似的水平, 因此, mPAP 的性别差异只出现在小于 45 岁的患者中。年龄可能是性别与 PAH 预后之间关系的重要因素[24], 这表明激素的时间变化可能影响整个生命周期的疾病风险和严重程度。国内一项随访研究中, 76%的参与者是女性, 女性是男性的 3.1 倍[25]。但研究发现慢性高原病主要影响男性, 女性少见[26]。此外, 绝经后妇女的慢性高原病发病率急剧增加[27], 最近的一项研究显示, 男性 HAPH 的患病率高于女性[28]。

3. 肺动脉高压与高原肺动脉高压的治疗

PAH 的管理目标是对潜在病因进行初步治疗。在治疗开始前, 应诊断可能导致 PAH 的潜在疾病。考虑到缺氧在 HAPH 发病机制中的重要作用, 治疗方案中建议迁移到低海拔地区居住可能会改善症状并可能治愈该病。早期的研究表明, 健康的高原居民在迁移到低海拔地区两年后, PAP 水平会下降, 症状会逐渐消失[29]。

由于各种原因, 高海拔地区的居民可能无法迁移到低海拔地区, 因此必须进行药物和其他治疗。然而, 到目前为止, 还没有药物被批准用于治疗慢性 HAPH。一些临床经验与药物表明了治疗 HAPH 患者的潜力, 小型研究已经证明了它们在降低高海拔居民肺动脉压力上的效果[4]。研究证明单剂量硝苯地平[30]和波生坦[31]对于 PAP 轻度至中度升高的高海拔居民, 可有效降低 PAP。此外, 一项随机双盲安慰剂对照试验表明, 在高海拔地区使用西地那非治疗 12 周后, PAP 显著降低, 心输出量增加, 6 分钟步行距离增加[32]。乙酰唑胺用于预防急性高原病, 实验研究表明[33]慢性高原病患者长期服用(250mg/天)可导致心排量增加和肺血管阻力降低。其广泛的适用性、低成本和较少的副作用, 乙酰唑胺有治疗 HAPH 的潜力。法舒地尔在各种 HAPH 动物模型中, 可降低 PAP 和肺血管阻力[34], 一项小型研究表明, 单剂量法舒地尔可有效降低 PAP 轻度至中度升高的高原居民的 PAP [35]。

4. 总结与讨论

高海拔地区 PAH 的严重程度以个体间差异为特征, 也可能是由于缺氧刺激强度以及肺血管反应的内在强度的差异不同。目前关于 HAPH 的治疗方法主要建议迁移至低海拔地区, 脱离高原环境, 其他治疗包括给予吸氧、降低肺动脉高压药物(如硝苯地平、法舒地尔、酚妥拉明[36]、西地那非、波生坦、一氧化氮[37]等)、中藏药治疗[38] [39] [40] [41]等, 但上述方法疗效均不是很理想。国外有多项动物研究显示 PAH 中的性别差异, 有研究表明雄性大鼠在缺氧期间补充雌激素可降低右心室收缩压和右心室肥厚, 同时增加心输出量[42], 然而人类研究的代表性不足, 这对于 HAPH 治疗在性别选择个体化治疗方面提供了新的研究方向和治疗思路。HAPH 的高发病率、高死亡率、疾病预后差, 研究其发病机制, 寻求更为优化的治疗方法及个体化治疗方式仍是迫切的。

基金项目

青海省卫健委指导性计划课题(2019-wjzdx-35); 青海省科学技术厅自然科学基金计划(2022-ZJ-756)。

参考文献

- [1] Simonneau, G., Montani, D., Celermajer, D.S., *et al.* (2019) Haemodynamic Definitions and Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
- [2] 柳茵. 慢性高原病青海诊断标准[J]. 青海医学院学报, 2005(1): 3-5.
- [3] Luks, A.M., Levett, D., Martin, D.S., *et al.* (2017) Changes in Acute Pulmonary Vascular Responsiveness to Hypoxia during a Progressive Ascent to High Altitude (5300 m). *Experimental Physiology*, **102**, 711-724. <https://doi.org/10.1113/EP086083>
- [4] 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 No. 1692. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041692>
- [5] Rowan, S.C. and McLoughlin, P. (2014) Hypoxic Pulmonary Hypertension: The Paradigm Is Changing. *Experimental Physiology*, **99**, 837-838. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.078485>
- [6] Gassmann, M., Cowburn, A., Gu, H., *et al.* (2021) Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension—Utilizing Experiments of Nature. *British Journal of Pharmacology*, **178**, 121-131. <https://doi.org/10.1111/bph.15144>
- [7] Semenza, G.L. (2009) Regulation of Oxygen Homeostasis by Hypoxia-Inducible Factor 1. *Physiology*, **24**, 97-106. <https://doi.org/10.1152/physiol.00045.2008>
- [8] Hickey, M.M., Richardson, T., Wang, T., *et al.* (2010) The Von Hippel-Lindau Chuvash Mutation Promotes Pulmonary Hypertension and Fibrosis in Mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **120**, 827-839. <https://doi.org/10.1172/JCI36362>
- [9] Witt, K.E. and Huerta-Sánchez, E. (2019) Convergent Evolution in Human and Domesticated Adaptation to High-Altitude Environments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, **374**, Article ID: 20180235. <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0235>

- [10] Wilkins, M.R., Ghofrani, H.A., Weissmann, N., *et al.* (2015) Pathophysiology and Treatment of High-Altitude Pulmonary Vascular Disease. *Circulation*, **131**, 582-590. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006977>
- [11] Peng, Y., Cui, C., He, Y., *et al.* (2017) Down-Regulation of EPAS1 Transcription and Genetic Adaptation of Tibetans to High-Altitude Hypoxia. *Molecular Biology and Evolution*, **34**, 818-830. <https://doi.org/10.1093/molbev/msw280>
- [12] Talbot, N.P., Croft, Q.P., Curtis, M.K., *et al.* (2014) Contrasting Effects of Ascorbate and Iron on the Pulmonary Vascular Response to Hypoxia in Humans. *Physiological Reports*, **2**, e12220. <https://doi.org/10.14814/phy2.12220>
- [13] Yu, J., Yu, L., Li, Y., *et al.* (2020) Iron Deficiency Is a Possible Risk Factor Causing Right Heart Failure in Tibetan Children Living in High Altitude Area. *Medicine*, **99**, e21133. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021133>
- [14] Peñaloza, D., Arias-Stella, J., Sime, F., *et al.* (1964) The Heart and Pulmonary Circulation in Children at High Altitudes: Physiological, Anatomical, and Clinical Observations. *Pediatrics*, **34**, 568-582. <https://doi.org/10.1542/peds.34.4.568>
- [15] Li, J.J., Liu, Y., Xie, S.Y., *et al.* (2019) Newborn Screening for Congenital Heart Disease Using Echocardiography and Follow-Up at High Altitude in China. *International Journal of Cardiology*, **274**, 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.102>
- [16] Saxena, A. (2019) Status of Pediatric Cardiac Care in Developing Countries. *Children*, **6**, Article No. 34. <https://doi.org/10.3390/children6020034>
- [17] Pascall, E. and Tulloh, R.M. (2018) Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease. *Future Cardiology*, **14**, 343-353. <https://doi.org/10.2217/fca-2017-0065>
- [18] Chen, Q., Lu, L., Qi, G., *et al.* (2011) Susceptibility of Patients with Congenital Heart Disease to Pulmonary Hypertension at a High Altitude. *Chinese Medical Journal*, **91**, 3120-3122.
- [19] Wheatley, K., Creed, M. and Mellor, A. (2011) Haematological Changes at Altitude. *BMJ Military Health*, **157**, 38-42. <https://doi.org/10.1136/jramc-157-01-07>
- [20] Singh, I. and Chohan, I. (1972) Blood Coagulation Changes at High Altitude Predisposing to Pulmonary Hypertension. *British Heart Journal*, **34**, 611-617. <https://doi.org/10.1136/hrt.34.6.611>
- [21] Kjellström, B., Nisell, M., Kylhammar, D., *et al.* (2019) Sex-Specific Differences and Survival in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension 2008-2016. *ERJ Open Research*, **5**, Article ID: 00075-2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00075-2019>
- [22] Hester, J., Ventetuolo, C. and Lahm, T. (2019) Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Comprehensive Physiology*, **10**, 125-170. <https://doi.org/10.1002/cphy.c190011>
- [23] Hoepfer, M.M., Huscher, D., Ghofrani, H.A., *et al.* (2013) Elderly Patients Diagnosed with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Results from the COMPERA Registry. *International Journal of Cardiology*, **168**, 871-880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
- [24] Ventetuolo, C.E., Praestgaard, A., Palevsky, H.I., *et al.* (2014) Sex and Haemodynamics in Pulmonary Arterial Hypertension. *European Respiratory Journal*, **43**, 523-530. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027613>
- [25] Zhang, R., Dai, L.Z., Xie, W.P., *et al.* (2011) Survival of Chinese Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. *Chest*, **140**, 301-309. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2327>
- [26] 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>
- [27] León-Velarde, F., Ramos, M.A., Hernández, J.A., *et al.* (1997) The Role of Menopause in the Development of Chronic Mountain Sickness. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **272**, R90-R94. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.1.R90>
- [28] Gou, Q., Shi, R., Zhang, X., *et al.* (2020) The Prevalence and Risk Factors of High-Altitude Pulmonary Hypertension among Native Tibetans in Sichuan Province, China. *High Altitude Medicine & Biology*, **21**, 327-335. <https://doi.org/10.1089/ham.2020.0022>
- [29] Sime, F., Penaloza, D. and Ruiz, L. (1971) Bradycardia, Increased Cardiac Output, and Reversal of Pulmonary Hypertension in Altitude Natives Living at Sea Level. *British Heart Journal*, **33**, 647-657. <https://doi.org/10.1136/hrt.33.5.647>
- [30] Antezana, A., Antezana, G., Aparicio, O., *et al.* (1998) Pulmonary Hypertension in High-Altitude Chronic Hypoxia: Response to Nifedipine. *European Respiratory Journal*, **12**, 1181-1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12051181>
- [31] Kojonazarov, B., Isakova, J., Imanov, B., *et al.* (2012) Bosentan Reduces Pulmonary Artery Pressure in High Altitude Residents. *High Altitude Medicine & Biology*, **13**, 217-223. <https://doi.org/10.1089/ham.2011.1107>
- [32] Aldashev, A., Kojonazarov, B., Amatov, T., *et al.* (2005) Phosphodiesterase Type 5 and High Altitude Pulmonary Hypertension. *Thorax*, **60**, 683-687. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041954>

- [33] Richalet, J.P., Rivera-Ch, M., Maignan, M., *et al.* (2008) Acetazolamide for Monge's Disease: Efficiency and Tolerance of 6-Month Treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **177**, 1370-1376. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-196OC>
- [34] Abe, K., Tawara, S., Oi, K., *et al.* (2006) Long-Term Inhibition of Rho-Kinase Ameliorates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **48**, 280-285. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000248244.64430.4a>
- [35] Kojonazarov, B., Myrzaakhmatova, A., Sooronbaev, T., *et al.* (2012) Effects of Fasudil in Patients with High-Altitude Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **39**, 496-498. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095211>
- [36] 张晓庆, 王崇忠. 酚妥拉明联合合理喂养治疗小儿高原性心脏病合并营养性缺铁性贫血的疗效及对心功能的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(11): 2234-2237.
- [37] Wu, F., Yao, W., Yang, J., *et al.* (2017) Protective Effects of Aloperin on Monocroline-Induced Pulmonary Hypertension via Regulation of Rho A/Rho Kinsase Pathway in Rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **95**, 1161-1168. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.08.126>
- [38] 王亚峰, 王爱霞, 王生彪, 等. 甘西鼠尾草对大鼠高原肺动脉高压的干预作用及机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(6): 533-536.
- [39] Luo, Y., Dong, H.Y., Zhang, B., *et al.* (2015) miR-29a-3p Attenuates Hypoxic Pulmonary Hypertension by Inhibiting Pulmonary Adventitial Fibroblast Activation. *Hypertension*, **65**, 414-420. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04600>
- [40] Zhang, N., Dong, M., Luo, Y., *et al.* (2017) Danshensu Prevents Hypoxic Pulmonary Hypertension in Rats by Inhibiting the Proliferation of Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells via TGF- β -Smad3-Associated Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **820**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.12.010>
- [41] 安昌善, 柳济成, 孙红花, 等. 黄芪对低氧性肺动脉高压大鼠肺血管结构重建干预作用及机制的研究[J]. 中国心血管病研究杂志, 2003, 1(2): 146-148.
- [42] Hampl, V., Bibova, J., Povýšilová, V., *et al.* (2003) Dehydroepiandrosterone Sulphate Reduces Chronic Hypoxic Pulmonary Hypertension in Rats. *European Respiratory Journal*, **21**, 862-865. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00084503>