

中西医对于高原低压低氧脑损伤研究进展

李云岷¹, 杨 澜², 李永平^{1*}

¹青海大学中医系, 青海 西宁

²龙口市城市社区卫生服务中心中医科, 山东 烟台

收稿日期: 2023年11月15日; 录用日期: 2023年12月9日; 发布日期: 2023年12月18日

摘 要

随着西部大开发战略推进和西北旅游业的蓬勃发展, 选择进入高原的人越来越多, 如何提前预防出现急进高原低压低氧脑损伤以及如何治疗成为了目前不可忽视的问题。本文通过总结高原低氧脑损伤的现代及传统医学研究现状, 以期如何预防及减轻高原低压低氧脑损伤提供思路。

关键词

高原低压低氧脑损伤, 中医, 针灸, 神经细胞凋亡

Research Progress of Traditional Chinese and Western Medicine on High-Altitude Hypobaric and Hypoxic Brain Injury

Yundi Li¹, Lan Yang², Yongping Li^{1*}

¹Department of Traditional Chinese Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Traditional Chinese Medicine, Longkou City Community Health Service Center, Yantai Shandong

Received: Nov. 15th, 2023; accepted: Dec. 9th, 2023; published: Dec. 18th, 2023

Abstract

With the promotion of the western development strategy and the vigorous development of tourism in the northwest, more and more people choose to enter the plateau, and how to prevent the occurrence of cerebral injury with low pressure and hypoxia in the plateau and how to treat it in

*通讯作者。

文章引用: 李云岷, 杨澜, 李永平. 中西医对于高原低压低氧脑损伤研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(12): 19214-19218. DOI: 10.12677/acm.2023.13122704

advance have become problems that cannot be ignored at present. This article summarizes the current status of modern and traditional medical research on high-altitude hypoxic brain injury, in order to provide ideas for how to prevent and alleviate high-altitude hypoxic brain injury.

Keywords

High-Altitude Hypobaric Hypoxic Brain Injury, Chinese Medicine, Acupuncture, Nerve Cell Apoptosis

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. 高原低氧脑损伤现代医学研究现状

1.1. 高原低氧脑损伤现代医学认识

当人体从平原进入高原环境时,身体的各个组织器官处于缺氧应激状态,高海拔迫使机体动脉血氧分压和血氧饱和度降低,最终导致组织缺氧并影响机体的正常生理功能[1]。在机体所有器官中,大脑是耗氧量最高的器官,对缺氧的耐受性极差,高原低氧尤其是急性低氧会引起高原性头痛(high-altitude headache, HAH)、急性高山病(acute mountain sickness, AMS)和高原性脑水肿(high-altitude cerebral edema, HACE)等脑损伤[2] [3],严重时会造成脑不可逆性的损伤,可危及患者生命[4]。目前临床主要以 Lake Louise Scoring System (LLSS)、中国急性高原病评分标准等评分量表及血氧饱和度、心率、血压等生理指标作为诊断标准。

1.2. 高原低氧脑损伤现代医学病理机制研究

近年来,国内外学者对急性高原低氧引起的脑损伤进行了大量的研究和探索,但其机制尚不完全明确。对于其机制的研究主要有细胞的凋亡、细胞内钙超载、海马神经元急性死亡、神经毒性物质积累和神经炎症、氧化应激、能量代谢障碍、兴奋性氨基酸的毒性、NO 和氧自由基的损伤等理论[5] [6] [7],海马区是人体中参与信息贮存和记忆的重要部分,人的学习记忆功能由海马神经元完成,在外界环境高原低压低氧的条件下,首先影响海马神经元,目前国内外大部分研究认为钙稳态引起的海马神经元凋亡是出现认知功能障碍的主要原因[8],大脑供氧不足导致海马神经元内钙稳态失控并激活一氧化氮活酶产生一氧化氮,诱导凋亡基因的表达,产生凋亡因子,并促进自由基的产生,凋亡因子和过量的自由基[9]使脑部海马神经元死亡,以及出现脑组织细胞间隙明显增大、细胞核呈暗色固缩等形态上的变化[10],这种脑损伤在外表现为记忆力减退,精神错乱、恍惚学习能力减退及认知功能障碍。急性高原低氧性脑损伤中神经元的钙稳态保护机制是研究应对急性高原反应脑损伤的重要方向。

部分研究认为 PI3K (磷脂酰肌醇 3-激酶)/Akt (蛋白激酶 B)是与磷脂酰肌醇有关的信号通路,它参与多种细胞功能,包括凋亡、自噬、细胞增殖等。越来越多的数据表明 PI3K/Akt 通路是已知与神经细胞存活相关的最重要的信号通路[11] [12]。在抗凋亡的信号传导途径中,PI3K/Akt 信号传导通路的开放可以作为细胞抗凋亡的信号[13]。PI3K 可激活 Akt 以发挥其功能,可认为活化 Akt (即磷酸化 Akt, pAkt)的水平是代表该通路活性的重要指标[14]。pAkt 可激活多种下游蛋白,包括: Bad (B 淋巴细胞瘤-2 基因相关启动子,促凋亡蛋白)、caspase-3 (半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3)、Bcl-2 (B-淋巴细胞瘤-2 基因)、Bax (BCL2

关联 X 蛋白)等[15]。

另一细胞凋亡研究方向为基因凋亡, Bcl-2 与 Bax 是 Bcl-2 基因家族中与细胞凋亡关系密切的两种功能对立基因, Bcl-2 抑制细胞凋亡, Bax 引发细胞凋亡, 拮抗 Bcl-2; Bax 与 Bcl-2 结合形成二聚体是导致细胞凋亡因素之一; caspase-3 是半胱氨酸天冬氨酸酶中的凋亡执行因子, 可直接降解细胞内的结构蛋白和功能蛋白, 导致凋亡。在低氧暴露后, 脑组织中 pAkt 水平降低, Bax 升高, Bcl-2 减少, 诱导神经细胞凋亡[16]。研究证实在低氧性脑损伤发生时, 通过激活 PI3K/Akt 通路, 使抗凋亡蛋白充分表达, 足够拮抗促凋亡蛋白而达到保护神经细胞的效果。Bax、Bcl-2、caspase-3、pAkt、p-PI3K 是 PI3K/Akt 通路密切相关的蛋白[17], 脑损伤导致的线粒体受损使得细胞内外钙离子浓度失衡, 通过信号传导途径, 激活 pAkt、p-PI3K 两个信号通路核心蛋白, 从而传递给下游通路促凋亡因子被激活, 引起 Bcl-2 及 Bax 的蛋白升高, 从而引起 caspase-3 促凋亡因子表达, 最终导致细胞凋亡。

1.3. 高原低氧脑损伤现代医学治疗现状

根据现已掌握的病理机制, 国内外对于高原低氧脑损伤治疗第一选择为吸氧治疗, 但无法逆转由于低氧所致的脑损伤, 其次, 主要采用抗氧化剂、保护神经药物、抗炎药物[18]等类别口服药物方法以降低肺动脉高压, 抑制炎症反应, 减轻水肿预防及治疗急性高原低氧性脑损伤, 但其不良反应及禁忌证较多[19]。

2. 高原低氧脑损伤现代祖国传统医学研究现状

2.1. 高原低氧脑损伤祖国传统医学认识

高原低氧脑损伤属于中医“头痛”、“眩晕”的范畴。中医早在两千多年前就提出“气”是高原缺氧的病机关键所在, 清气的缺乏使得由宗气化生无源, 加之高原气候寒冷, 易伤人阳气, 气虚的同时并见血瘀, 血脉瘀阻脑络, 则出现头痛, 重者表现为嗜睡, 甚至昏迷, 气虚血瘀以致髓海空虚, 脑窍失养, 故针刺以补气行血、通经活络、镇静安神为主。

2.2. 高原低氧脑损伤中医病因病机

高原地区由于其独特的地理气候特点, 从中医学理论上说, 久居高原的患者体质多为阴虚、气虚以及血瘀为主, 并且以多证夹杂为主, 高原低氧低氧条件使得自然界中清气变少, “气”是高原缺氧的病机关键所在, 清气的减少使得由清气与后天脾胃化生水谷精微之气相合聚于胸中的宗气化生无源, 宗气不足以致出现胸闷、气促、乏力等气虚的表现。高原反应临床表现一般为一派气虚之证, 喘促心悸, 心肺同病之候。而宗气与脾、肾、心、肺之气息息息相关, 故中医治疗多选用入肺脾肾心的穴位和药物方剂, 使五脏之气旺盛, 双向调节心、肺、脑功能。

2.3. 急性高原低氧脑损伤中医治疗

中医对于高原低氧脑损伤治疗主要有中药方剂、针刺、井穴放血等治疗方式, 其中, 中药方剂多选取补阳还五汤以方补气活血, 行气化瘀[20]。人参银杏合剂以补脾益肺, 益气补血, 最终达到预防治疗急性高原低氧脑损伤[21]。

针刺多选取膻中、内关、百会穴进行治疗。膻中为八会穴之气会、心包络的募穴, 宗气汇聚于此, 为治疗高原疾病的要穴; 内关为手厥阴心包经腧穴、络穴, 又是八脉交会穴之一。膻中与内关穴二穴合用, 可调畅气机, 开窍醒脑, 行气活血; 百会穴位颠顶, 系脑部, 为督脉经穴, 督脉属与脑, 是调节脑功能的要穴, 百脉之会, 贯达全身, 头为诸阳之会, 百脉之宗, 百会穴为各经脉气会聚, 通达阴阳脉络,

连贯周身经穴, 调节机体阴阳平衡, “胃流津液渗入骨空, 变而为髓, 头中最多, 故为海也。是肾所生, 其气上输脑盖百会穴, 下输风府也”; 针灸学大量研究证实, 穴位刺激对预防和治疗大脑缺氧所致的认知功能障碍、海马体神经细胞凋亡及脑损伤有良好的效果[22] [23] [24]。其中, 内关穴为临床治疗脑损伤最常见也是公认较为有效的穴位[24]。

井穴放血治疗采用十二井穴放血方法[25], 借助十二井穴具有醒脑开窍、活血化瘀、振奋阳气的作用[26]以达到预防高原低氧脑损伤。

3. 总结

全世界高海拔地区, 分布的人口约为 1.4 亿, 占世界总人口的 2% [27]。我国西南、西北地区大部分都处于高原低压低氧环境, 随着祖国西部大开发战略的推进和旅游业的蓬勃发展, 越来越多的人选择进入高原, 因此, 对于急性高原缺氧脑损伤的发病机制及其防治措施的研究显得极为重要。目前现代医学相较于传统医学对于高原低压低氧急性脑损伤的研究机理尚未完全明确, 提出了庞杂的机制假设, 并且较传统医学, 更侧重于出现脑损伤后如何治疗而非预防, 众所周知, 大脑作为人体中最主要的耗氧器官, 在急性缺氧时极易造成脑功能和脑代谢的紊乱, 甚至发生不可逆的脑损伤[28], 因此, 探索急进高原认知功能障碍的发生机制, 并针对相应的机制进行靶向性神经保护研究和如何预防以减少脑损伤发生率具有重要临床医学价值。

参考文献

- [1] Li, Y.P., Li, M.X., Wang, C., et al. (2023) Bloodletting Acupuncture at Jing-Well Points on Hand Induced Autophagy to Alleviate Brain Injury in Acute Altitude Hypoxic Rats by Activating PINK1/Parkin Pathway. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **29**, 932-940. <https://doi.org/10.1007/s11655-023-3597-0>
- [2] Luks, A.M., Swenson, E.R. and Bärtsch, P. (2017) Acute High-Altitude Sickness. *European Respiratory Review*, **26**, Article ID: 160096. <https://doi.org/10.1183/16000617.0096-2016>
- [3] Irons, H.R., Salas, R.N., Bhai, S.F., et al. (2020) Prospective Double-Blinded Randomized Field-Based Clinical Trial of Metoclopramide and Ibuprofen for the Treatment of High Altitude Headache and Acute Mountain Sickness. *Wilderness & Environmental Medicine*, **31**, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.wem.2019.11.005>
- [4] 郭丽红, 陈辉, 张燕, 等. CT 灌注成像联合血清 microRNA-493 预测急性脑梗死患者预后的价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(22): 88-93.
- [5] Li, J., Tang, B.Z., Qu, Y. and Mu, D.Z. (2011) Telomerase Reverse Transcriptase: A Novel Neuroprotective Mechanism Involved in Neonatal Hypoxic-Ischemic Brain Injury. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **29**, 867-872. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.07.010>
- [6] 谢集建. 缺氧缺血性脑损伤的发病机制研究进展[J]. *国外医学(妇幼保健分册)*, 2002, 13(1): 30-32.
- [7] Gou, Z.X., Su, X.J., Hu, X., et al. (2020) Melatonin Improves Hypoxic-Ischemic Brain Damage through the Akt/Nrf2/Gpx4 Signaling Pathway. *Brain Research Bulletin*, **15**, 40-48. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.07.011>
- [8] 王颖. 半通道开放对缺血再灌注海马神经元活性的影响[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2007.
- [9] Modesti, P.A., Rapi, S., Paniccia, R., et al. (2011) Index Measured at an Intermediate Altitude to Predict Impending Acute Mountain Sickness. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **43**, 1811-1818. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31821b55df>
- [10] 霍妍, 赵安鹏, 李雪, 等. 急性高原病的动物模型研究现状[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(1): 26-30.
- [11] Jiang, W., Tang, Y.Y., Zhu, W.W., et al. (2021) PI3K/AKT Pathway Mediates the Antidepressant-and Anxiolytic-Like Roles of Hydrogen Sulfide in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats via Promoting Hippocampal Neurogenesis. *Neurotoxicology*, **85**, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.05.016>
- [12] Ma, N., Zhao, Z.A., Zhang, N.N. and Chen, H.S. (2018) Intra-Arterial Human Urinary Kallidinogenase Alleviates Brain Injury in Rats with Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion through PI3K/AKT/FoxO1 Signaling Pathway. *Brain Research*, **1687**, 129-136. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.049>
- [13] Chen, N.Y., Lu, K., Yuan, J.M., et al. (2021) 3-Arylamino-Quinoxaline-2-Carboxamides Inhibit the PI3K/Akt/mTOR

Signaling Pathways to Activate P53 and Induce Apoptosis. *Bioorganic Chemistry*, **114**, Article ID: 105101.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105101>

- [14] 王妍, 万莹, 冯士春, 等. AZGP1 在老年结直肠癌患者中的预后价值及其下调后对结直肠癌细胞的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2021, 30(8): 859-867.
- [15] 王丽欣. 锂匹鲁卡品致病大鼠海马神经元 Bax、Caspase-3 蛋白和 PI3K/Akt 的变化及灵芝酸的干预[D]: [硕士学位论文]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2015.
- [16] Gong, G., Yin, L., Yuan, L.B., *et al.* (2018) Ganglioside GM1 Protects against High Altitude Cerebral Edema in Rats by Suppressing the Oxidative Stress and Inflammatory Response via the PI3K/AKT-Nrf2 Pathway. *Molecular Immunology*, **95**, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.02.001>
- [17] Hou, G.Q., Zhao, Q., Zhang, M.Y., *et al.* (2018) Down-Regulation of Rictor Enhances Cell Sensitivity to PI3K Inhibitor LY294002 by Blocking mTORC2-Medicated Phosphorylation of Akt/PRAS40 in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **106**, 1348-1356. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.075>
- [18] Li, Y.H., Zhang, Y.J. and Zhang, Y. (2018) Research Advances in Pathogenesis and Prophylactic Measures of Acute High Altitude Illness. *Respiratory Medicine*, **11**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.004>
- [19] 孔晓婷, 汪元汲, 沈国双, 杨惠. 高原低氧环境对人体的影响及药物干预研究进展[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(9): 1523-1527.
- [20] 黎洁, 李永平, 朱港星. 基于网络药理学研究补阳还五汤治疗急性高原低氧性脑损伤的作用机制[J]. 环球中医药, 2023, 16(5): 889-897.
- [21] 朱俐, 石仲媛, 吴小梅, 等. 人参银杏合剂对抗大鼠脑急性低氧损伤的作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1041-1044.
- [22] 黄倩茹, 董亚琴, 潘晓华, 萨喆燕, 周丽莉, 许金森. 电针长强穴对缺血缺氧脑损伤仔鼠学习记忆能力及海马 PI3K、Akt 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 416-419.
- [23] 张英英, 单海军, 郭鑫. 针刺对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠的神经保护作用及对小胶质细胞和炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 169-173.
- [24] 胡晓丽. 输合配穴针刺干预脑损伤 S100B、NSE 等表达及神经修复的机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2014.
- [25] 黄雅倩, 李梦馨, 王超, 等. 井穴放血对急性高原缺氧脑损伤大鼠海马线粒体自噬相关蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(4): 301-305. <https://doi.org/10.13702/j.1000-0607.200599>
- [26] 李梦馨, 王超, 童丽, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨井穴放血对急性高原低氧脑损伤的保护作用[J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化: 1-9, 2023-10-29. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20230915.0921.004.html>
- [27] 马婕, 崔森, 冀林华, 等. 高原红细胞增多症发病基因的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(10): 112-114.
- [28] 常德辉, 孔飞燕, 姜卫, 等. 高原低压低氧雄性 Wistar 大鼠生殖系统损伤模型的建立[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(12): 1068-1073.