

# 高原脱适应心血管系统改变的研究进展

张凤娟<sup>1</sup>, 孙艳秋<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院CT室, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月7日; 发布日期: 2023年8月14日

## 摘要

高原脱习服(High-altitude de-acclimatization syndrome, HADAS)是指生活在平原的人进入高原居住一段时间后再次返回平原后所出现的临床综合征。近年来, 随着去往高海拔地区旅游、工作的人越来越多, 返回低海拔地区后出现HADAS的人越来越多, 但是由于HADAS机制尚未完全清楚, 对于HADAS症状重的患者只是进行对症治疗, 部分患者无法缓解后又不得不再次返回高原地区。该文主要从HADAS对血液、心肌酶谱、心功能的改变, 脱习服症状及氧疗对脱习服进行综述, 以期今后对于HADAS的研究机制及治疗提供参考依据。

## 关键词

高原脱习服, 氧疗, 心肌酶谱, 心功能

# Advances in the Study of Cardiovascular System Alterations in Highland De-Acclimatization

Fengjuan Zhang<sup>1</sup>, Yanqiu Sun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>CT Department, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

High-altitude de-acclimatization syndrome (HADAS) is a clinical syndrome that occurs when the

\*通讯作者。

people who lived in the plain enter the plateau and live for a period of time and then return to the plain again. In recent years, with more and more people go to travel and work in high altitude areas, the number of people is increasing of HADAS after returning to low altitude areas. However, as the mechanism of HADAS is not fully understood, patients with heavy HADAS symptoms are only treated symptomatically, and some of them have to return to high altitude areas again after failing to alleviate the symptoms. This article mainly reviews the changes of HADAS on blood, myocardial enzyme profile, cardiac function, high-altitude de-acclimatization syndrome and oxygen therapy on deconditioning, in order to provide a reference basis for future research on the mechanism and treatment of HADAS.

## Keywords

High-Altitude De-Acclimatization Syndrome, Oxygen Therapy, Myocardial Enzyme Profile, Cardiac Function

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. 引言

高原脱习服(High-altitude de-acclimatization syndrome, HADAS)是平原人群进入高原居住生活一段时间后,机体在功能及结构上发生一系列变化以适应高原环境,当他们再返回平原时,在高原低压低氧环境下所获得的适应性改变必须重新调整以适应平原环境的变化,在此过程中出现的一类临床综合征被称为高原脱适应综合征,过去大家多称为醉氧征[1] [2]。高原脱习服症状与返回海拔的高度有直接关系,即返回海拔越低发病率越高,移居时生活的海拔越高发病率越高,同时进驻高原时习服的反应越重,返回时脱习服的症状越重,另外高原居住时间越长对返回平原后脱适应影响越大[3] [4] [5]。近年来,随着前往高海拔地区旅游、工作、学习的人越来越多,返回低海拔地区后出现 HADAS 的人越来越多,但是由于 HADAS 机制尚未完全清楚,对于 HADAS 症状重的患者只是进行对症治疗,部分患者无法缓解后又不得不再次返回高原地区。本文主要就高原脱习服血液、心肌酶谱、心功能改变、脱习服症状及氧疗对脱习服的研究进展进行综述。

## 2. 脱习服血液指标改变

周其全等[5]通过多中心、随机对照研究高原移居人群返回平原后高原脱适应症,对高原短期暴露人群返回平原后 0 天、15 天、30 天进行血液指标检测。研究结果显示 30 天后外周血白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白(MCH)均明显高于平原对照组,血小板(PLT)明显低于平原对照组,随着时间推移,各项指标均有向平原对照组接近趋势;对高原长期(>5 年)暴露工人返回平原后的血液指标进行检测,结果显示返回平原后 45 个月 HGB、HCT、MCH 均显著高于平原对照组,PLT 显著低于平原对照组,而 RBC 与平原组未见明显差异性。对于久居高原者返回平原后血液指标进行检测,研究结果发现返回平原小于 1 年的移居者 HGB 和 HCT 高于平原对照组,随着时间增加,这种差异消失。PLT 逐渐向平原对照组恢复,与返回平原时间呈正相关。He 等[6]研究不同低海拔(重庆 180 米和昆明 1800 米)的男性受试者访问了高海拔地区(3650 米) 6 月后回到相应低海拔地区后 3 天、50 天、100 天的血液指标改变,研究结果显示,各时间点两组受试者的血液指标改

变基本一直, 即返回第 3 天 RBC、Hb、HCT 值明显减低, 第 50 天时 RBC、HGB、HCT 基本恢复到正常水平。刘运胜等[7]通过对 462 名移居西藏 3 年以上再次返回平原生活的人群血液指标分析, 按照返回平原时间分为 <1 年, 1~5 年, 5~10 年, 10~20 年, 20~30 年,  $\geq 30$  年组发现, <1 年组移居者 RBC、HGB、HCT 高于正常对照组, 但随着返回平原时间的增加, 逐渐恢复到平原水平。各组 PLT 自返回平原后逐渐向正常水平靠近, 10~20 年组 PLT 显著低于正常对照组, 返回平原 > 20 年后基本正常, 且移居高原人群返回平原后 PLT 恢复的时间要晚于 HGB。另外, 我们团队前期研究移居高原生活至 24 周 SD 大鼠返回平原 30 天后血液指标改变, 结果显示 RBC、HGB、HCT 均高于平原对照组[8]。

暴露高原环境后返回平原地区后在未经干预情况下, 血液指标逐渐恢复, 高原暴露时间越短, 恢复越快; 高原暴露时间越长, 恢复越慢[5]。同时不同血液指标恢复时间不一致, 以 PLT 恢复时间最长。短期暴露高原环境人群返回平原地区后, RBC、HGB、HCT 约 50 天恢复到正常水平; 长期暴露高原环境人群返回平原后在未干预情况下血液指标逐渐恢复, 45 月后未能达到对照组水平, 需要恢复的时间更长。PLT 的“脱适应”现象较红细胞显著, 可能由于高原缺氧刺激的 RBC 造血活跃现象可随着在富氧环境而逐渐消失, 而 PLT 的减少部分可归为脾脏功能亢进使 PLT 贮留和破坏增多[7] [9], 具体机制有待进一步研究证实。

### 3. 脱习服心肌酶谱改变

He 等[6]通过整群随机对照试验研究暴露于高海拔地区后的 HADAS 综合征, 通过对来自重庆和昆明 137 名访问高海拔地区 6 个月后回到了相应低海拔地区男性受试者分别在返回后 3 天、50 天、100 天进行心肌酶谱检查, 研究结果显示, 返回后 3 天 CK 及 CK-MB 明显高于基线或高海拔地区的水平, 50 天后基本恢复同平原对照组。LDH 在第 3 天和 50 天明显高于基线值或高海拔地区水平, 100 天后基本恢复同平原对照组。杨生岳等[4]研究 HADAS 程度与习服(Acute high-altitude response, AHDAR)心脏受损程度之间的关系, 研究发现习服组重度组 CK-MB、LDH-1 显著高于轻中度组、未发生 AHAR、正常对照组。脱习服组返回低海拔 12 小时, 重度反应组 CK-MB、LDH-1 显著高于轻中度组、未发生 HADAS 组及正常对照组, 返回 15 天各组 CK-MB、LDH-1 之间无显著差异; HADAS 程度与 AHAR 心脏受损程度有明显相关性, 在高原 AHAR 和心脏受损越重, 返回低海拔后 HADAS 症状和心脏受损越重。

心肌酶谱是评估心肌损伤最敏感、最直观的参数之一, 去往高原环境时在高原时 AHAR 症状越重, 返回平原时 HADAS 程度越重即 CK、CK-MB、LDH-1 越高[6], 可能是身体从缺氧过度到富氧的状态过程中, 富氧激活了多种诱发心肌损伤途径, 增加血浆中 CK、CK-MB 和 LDH 的表达。损伤机制可能是: 能量代谢障碍; 氧自由基损伤; 钙超载[10]。另一方面富氧后心肌酶各个参数逐渐向正常值恢复, 表明富氧使心肌损伤得到改善。但是 LDH 恢复时间长于 CK, CK-MB 有待于更多实验去验证及发现其中的机制。

### 4. 脱习服心功能改变

周其全等[5]研究高原习服反应程度对返回平原后心室功能及肺动脉压的影响, 研究表明。返回低海拔区后 12 小时, 平均肺动脉压(mPAP)、右心室内径(RVID)、右心室流出道(RVOT)、心肌做功指数(Tei 指数)和 RVID/LVID 显著降低, 左心室射血分数(LVEF)明显增高。返回低海拔区后 15 天, mPAP、LVID、LVEF 和 Tei 指数基本恢复到平原对照组水平, 但 RVID、RVOT 和 RVID/LVID 返回低海拔区后 30d 时恢复到平原对照组水平。同时研究发现由平原快速进入高原低氧环境并从事重体力劳动者, 右心室扩大、左心室功能降低更明显, mPAP 越高, 返回平原后脱适应反应的恢复越慢。杨生岳等[4]研究急进高原人群 AHDAR 和心脏受损程度与返回平原后 HADAS 的关系, 研究发现脱习服组返回低海拔 12 h, 重度反

应组 RVID、RVOT、RVID/LVID、Tei 指数显著高于轻中度组、未发生 HADAS 组及正常对照组; LVEF 显著低于轻中度组。返回低海拔 15d, 重度反应组 RVID、RVOT、RVID/LVID 比值显著高于轻中度组、未发生 HADAS 组及正常对照组, 返回 30 天后基本同正常对照组。HADAS 程度与 AHAR、心脏受损程度密切相关, 即在高原 AHAR 和心脏受损越重, 返回低海拔 HADAS 和心脏受损越重, 右心室结构受损恢复时间越长。另外我们团队[11]前期通过 7.0T 心脏磁共振成像研究 HADAS 大鼠右心室功能改变, 研究发现, 回到平原 4 周后, 在未干预的情况下, 右心功能参数, 右心室舒张末期容积(RVEDV)、右心室每搏输出量(RVSV)基本恢复到平原对照组水平, 右心室收缩末期容积(RVESV)、RVEF 未达到平原对照组水平, 说明大鼠返回平原 4 周后右心室收缩功能未完全恢复, 右心室收缩功能未完全恢复, 心室收缩功能不可逆受损。从高原返回平原 4 周后, 右心室整体周向应变(RVGCS)和右心室整体径向应变(RVGRS)值基本恢复到与平原大鼠水平, 右心室整体纵向应变(RVGLS)值明显低于平原对照组, 未能完全恢复, 表明高原大鼠在适应常氧环境一段时间后心肌应变有部分恢复。

HADAR 导致的心脏受损恢复时间不一致, 左室恢复快于右室, 且 HADAR 程度与 AHAR、心脏受损程度有明显相关性, 在高原 AHAR 和心脏受损越重, 返回低海拔后 HADAR 症状和心脏受损越重, 左右心功能降低也越明显, mPAP 越高, 恢复速度越慢。可能是因为在高原时心肌处于缺氧状态, 返回低海拔后很快恢复供氧, 但心脏损害未见很快恢复, 可能是高原缺氧首先影响的是右心室。

## 5. 脱习服症状

崔树珍等[12][13][14]通过对 626 例西藏高原移居者返回平原后脱适应调查发现, 脱习服症状一般持续 1 个月, 少部分人对症治疗 3 年后症状逐渐消失, 极少数症状持续时间更长, 反复出现。从高原返回内地的海拔越高, 脱适应症状出现率低, 且持续时间大多在 1 年之内, 且脱适应反应症状的自愈率, 包括神经系统、消化系统、呼吸系统及循环系统症状, 神经及消化系统症状一般持续 6 个月左右自行消失, 而呼吸和循环系统症状, 一般 1 年左右逐渐自行消失。脱习服还会影响内分泌系统, 导致女性月经紊乱、心功能减退[15]、皮质醇合成异常[16]。曾以萍等[15]发现, 高原脱习服症状以神经精神症状最常见, 其次为循环系统, 消化系统时间大部分为 1 年内, 少部分持续 3 年以上, 且研究发现年龄及性别对脱适应有一定影响, 即进入高原时间越晚、在高原居住时间越长, 返回高原年龄越大、脱适应的症状越重。女性的脱适应反应发生率高于男性。另外王引虎等[17]研究不同高原地区(喀喇昆仑山及西藏阿里)返回同一平原地区的 159 名青年人群的高原脱习服症状, 采用主观症状评分方式, 研究发现年龄越大、高原暴露时间越长、居住地海拔越高、工作量越大者高原脱习服主观症状评分越高。同时潘秋予等[18]认为 HADAS 的影响因素包括高原停留时间、海拔高度、劳动强度、个人身体素质等。

## 6. 氧疗对脱习服影响

高原主要特点是低压低氧, 人体在高原低氧环境适应一段时间后返回低海拔常氧环境发生 HADAS 的基本机制可能为缺氧-复氧损伤, 预防 HADAS 的发生及发生 HADAS 最主要的手段就是氧疗[19]。高压氧(HBO)能够明显改善血流动力学及 HADAS 症状[20][21][22], 且阳盛洪、孔霞等[20][22]通过对比研究不同氧疗方式对 HADAS 症状改善的作用, 结果显示 HBO 治疗 1 次/隔日, 治疗 5 次的效果最佳。崔建华等[23]利用动物造模研究高压氧治疗对 HADAS 大鼠血流动力学的影响, 研究结果显示在模拟海拔 5000 米大鼠生活 3 个月后出仓进行 HBO 治疗, 治疗 7 天后 RVSP、LVSP、RVEDP、LVEDP 和 mPAP 较高原对照组降低。同时与高原对照组比较, HBO 组 SOD 增高, 丙二醛、白介-6、白介素-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$  降低。同时崔宇等[24]通过模拟 5000 米海拔高压氧仓来研究高压氧治疗对高原脱习服症大鼠主要脏器超微结构的影响, 研究发现高压氧治疗后的大鼠, 2 个月后大鼠脑及心肌超微结构恢复正常, HBO

治疗利于缺氧大鼠脑神经损伤、促进细胞的功能恢复,降低缺氧引起的肺动脉高压,对缺血心肌具有保护作用。Moraga 等[25]研究富氧对长期间歇暴露于高海拔(5050 m)的工人的心肺反应的影响,结果显示富氧后血氧饱和度升高,心率下降,收缩压下降,mPAP 降低,富氧明显改善高海拔工作工人的心肺反应。同时,Shao 等[26]通过模拟高海拔高压氧仓环境下生活 4 周大鼠,研究每天富氧(2 小时)对大鼠心肺结构及功能的影响,研究结果显示,富氧减轻了大鼠皮肤血流量的增加并改善了暴露于慢性高原缺氧(HAH)的大鼠的运动活动。富氧抑制 HAH 诱导的 RBC 生成增加,导致 HAH 组 RBC、HVT、MCV、MCH 减低;富氧降低了 HAH 暴露大鼠的 RVSP 和 mPAP,改善了 HAH 相关的右心室肥厚和心肌细胞增大;富氧抑制 HAH 诱导的与心脏肥大和心肌纤维化相关的细胞因子[血管紧张素转换酶 1 (ACE1)/血管紧张素转换酶 2 (ACE2)、血管紧张素 II (Ang-II)、I 型胶原蛋白  $\alpha 1$  (Coll $\alpha 1$ )、III 型胶原蛋白  $\alpha 3$  (Coll $\alpha 3$ )和羟脯氨酸]在右心室中的过度表达。富氧抑制左右心室缺氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ );富氧抑制 HAH 暴露大鼠肺小动脉内侧增厚、狭窄和纤维化,以及与纤维化(Coll $\alpha 3$ 、Coll $\alpha 1$  和羟脯氨酸)和肺血管收缩[内皮素-1 (ET-1)]相关的细胞因子表达。

## 7. 结语

我国是高原大国,高原占国土面积的 1/4,高海拔地区具有低压、低氧等特点,严重影响当地人群及去往高原地区旅游、工作等人群的健康,尤其是心血管系统,会导致心脏结构和功能异常。我们必须重视 HADAS 并积极寻找有效手段来治疗及预防。努力践行黄岚教授倡导“全民健康目标的实现,不仅要城市人口健康,而且要农村人口健康;不仅要平原地区人民健康,要高原地区人民健康,还要提高高原地区人群的预期寿命。”

## 参考文献

- [1] 格日力. 高原医学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
- [2] 高钰琪. 高原军事医学[M]. 重庆: 重庆出版社, 2005.
- [3] 周其全, 郭云红, 王关嵩, 等. 高原暴露人群返回平原后的脱适应规律观察及高原脱适应症诊断标准的随机对照研究[C]. 中华医学会第七次全国高原医学学术会议暨中国病理生理学会第九次全国缺氧和呼吸病理生理学学术会议. 2014.
- [4] 杨生岳, 周其全, 冯恩志, 等. 急进高原人群急性高原反应和心脏受损程度与返回平原后高原脱适应反应的关系[C]. 中国体视学与图像分析学术会议. 2013.
- [5] 周其全, 杨生岳, 袁振才, 等. 高原移居人群返回平原后高原脱适应症的诊断标准: 多中心、随机对照研究[J]. 解放军医学杂志, 2012, 37(2): 146-155.
- [6] He, B., Wang, J., Qian, G., *et al.* (2013) Analysis of High-Altitude De-Acclimatization Syndrome after Exposure to High Altitudes: A Cluster-Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, **8**, e62072. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062072>
- [7] 刘运胜, 阳盛洪, 苏晓津, 等. 久居高原移居汉族人群返回平原不同时间血液学脱适应改变[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(8): 523-525.
- [8] 宋聪. 7.0T 心脏磁共振对高原脱习服大鼠右心功能的研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [9] 林映奇, 熊杰, 田伟, 等. 世居藏族与移居汉族脾脏增大情况探讨[J]. 西南国防医药, 2009, 19(3): 295-296.
- [10] 牛好萌, 郝豆豆, 张勇群. 高原脱习服研究现状[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(6): 939-941.
- [11] Sun, Y., Zhang, C., He, B., *et al.* (2023) 7.0T Cardiac Magnetic Resonance Imaging of Right Ventricular Function in Rats with High-Altitude Deacclimatization. *Annals of Translational Medicine*, **11**, Article 116. <https://doi.org/10.21037/atm-22-5991>
- [12] 崔树珍, 唐诗义, 牛文忠, 等. 626 例西藏高原移居者返平原后脱适应症状调查(四)——症状持续时间[J]. 西南国防医药, 1999(1): 47-49.
- [13] 崔树珍, 唐诗义, 吴佑安, 等. 626 例西藏高原移居者返平原后脱适应症状调查(一) [J]. 西南国防医药, 1998(1):

63-64.

- [14] 崔树珍, 唐诗义, 牛文忠, 等. 626例高原移居者返平原后脱适应症状调查(五)——症状的自愈情况[J]. 西南国防医药, 2000, 10(3): 176-177.
- [15] 张雪峰, 周其全, 冯平. 进藏列车平原-高原乘务人员返回后高原脱习服情况调查[J]. 现代预防医学, 2014, 41(8): 1369-1376.
- [16] Liu, C., Chen, J., Liu, B., *et al.* (2017) Activated Corticosterone Synthetic Pathway Is Involved in Poor Responses to Re-Oxygenation after Prolonged Hypoxia. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **10**, 8414-8423.
- [17] 王引虎, 王琰, 阳盛洪, 等. 不同高原地区返回同一平原地区的 159 名青年人群的高原脱习服症状评分[J]. 中国应用生理学杂志, 2014, 30(1): 18-21.
- [18] 潘秋予, 麦陈耀, 张金鹏, 等. 高原脱习服(脱适应)研究进展[J]. 中国疗养医学, 2022, 31(9): 929-932.
- [19] 陈登永, 张志辉, 许璐. 高压氧在高原病防治中的应用与策略[J]. 西南军医, 2018, 20(1): 47-50.
- [20] 孔霞, 杨延军, 陈璐媛, 等. 两种高压氧治疗方案对改善高原脱习服症者血液流变学指标影响的比较[J]. 临床军医杂志, 2013, 41(12): 1237-1238.
- [21] 哈振德, 张权, 徐莉, 等. 高压氧治疗对高原官兵脱习服症状的改善作用[J]. 高原医学杂志, 2014, 24(1): 29-31.
- [22] 阳盛洪, 王引虎, 杨海军, 等. 高压氧治疗海拔 5000 m 以上地区移居人群脱习服的临床疗效观察[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(3): 205-207.
- [23] 崔建华, 崔宇, 吴佩锋, 等. 高压氧对缺氧脱习服症大鼠血流动力学的影响[J]. 西南国防医药, 2016, 26(2): 198-200.
- [24] 崔宇, 吴佩锋, 徐钢, 等. 高压氧治疗对高原脱习服症大鼠主要脏器超微结构的影响[J]. 重庆医学, 2018, 47(14): 1841-1844.
- [25] Moraga, F.A., López, I., Morales, A., Soza, D. and Noack, J. (2018) The Effect of Oxygen Enrichment on Cardiorespiratory and Neuropsychological Responses in Workers with Chronic Intermittent Exposure to High Altitude (ALMA, 5,050 m). *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 187. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00187>
- [26] Shao, X., Dong, X., Cai, J., *et al.* (2020) Oxygen Enrichment Ameliorates Cardiorespiratory Alterations Induced by Chronic High-Altitude Hypoxia in Rats. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 616145. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.616145>