

网络出版时间: 2019-5-9 10:22 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190506.1438.037.html>

◇ 综 述 ◇

## 高原疾病的种类、发病机制及治疗药物

魏冠平<sup>1</sup>, 黄煜<sup>2</sup> 综述 何庆<sup>1,2</sup> 审校

**摘要** 急性接触低氧环境, 肺血管首先发生低氧性收缩, 进一步低氧导致肺血管重构, 进而引发低氧性肺动脉高压, 最终导致严重的右心室肥厚和右心衰竭。急性高原疾病(AAI)可分为急性高原病(AMS)、高原脑水肿(HACE)、高原肺水肿(HAPE)。但其确切的病理生理学仍不清楚。现对AAI的种类、发病机制及其治疗方式进行综述。

**关键词** 急性高原病; 高原脑水肿; 高原肺水肿; 低氧性肺血管收缩; 肺血管重构; 药物治疗

中图分类号 R 543.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)05-0830-03  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.05.037

近年来越来越多的人, 如登山运动员、徒步旅行者和户外爱好者、医护人员等前往青藏高原等高海拔地区旅游、工作等, 进而暴露在高海拔、低压、低氧环境中。急性暴露于低压低氧环境中会引起许多临床问题, 这取决于氧分压下降程度和低氧暴露时间。急性暴露于中等海拔(1 500~4 000米)会导致劳力性呼吸困难、心动过速和夜视障碍。4 000米以上可能会有头晕, 在海拔5 000~7 000米之间会出现无意识。在一些受试者中, 急性暴露于中等海拔会导致与高原有关的疾病, 范围从常见的、轻微的、自我限制的急性高原病(acute mountain sickness, AMS), 到罕见的、危及生命的急性脑水肿(high altitude cerebral edema, HACE)和急性肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)。现对急性高原疾病(acute altitude illness, AAI)的种类、发病机制及其治疗方式进行综述。

### 1 AAI 的分类

急性接触低氧环境, 肺血管首先发生低氧性收

缩, 进一步低氧导致肺血管重构, 进而引发低氧性肺动脉高压<sup>[1-3]</sup>, 最终导致严重的右心室肥厚和右心衰竭。AAI指急速到达2 500米及以上海拔出现的各种症状, 包括AMS、HACE、HAPE<sup>[4]</sup>。发病与上升速度、到达的高度、遗传因素有关。了解急性形式的低氧适应不良以及治疗是很重要的<sup>[5]</sup>。

**1.1 AMS** AMS发生在机体由平原地区急速进入高海拔地区(2 500米及以上)6~12 h内, 根据路易斯湖评分标准(lake louise 评分标准), 只要机体出现头痛的基础上, 再加以下症状(头晕、心悸、胸闷、气短、乏力、食欲缺乏、恶心、呕吐、睡眠障碍等)中的任一种, 即可诊断为AMS。AMS属于自限性疾病, 大多可在发病后2~3 d内自行缓解。

**1.2 HACE** HACE发生率低但病情凶险甚至致命, 目前认为HACE与颅内压升高和脑白质尤其是胼胝体水肿有关。通常发生在急速上升至4 500米时<sup>[6]</sup>, HACE也可由AMS进展而来, 通常在AMS发生后24~36 h发生。目前认为HACE和AMS是AAI的两种截然相反结果。HACE的发病率较低, 为1%~2%, 但是致死率很高<sup>[6]</sup>。HACE患者主要表现为神经系统症状: 精神紊乱、共济失调、意识不清、幻觉, 严重时昏迷甚至死亡<sup>[7]</sup>。

**1.3 HAPE** HAPE是一种非心源性肺水肿, 大多数由AMS进展而来, 也可直接由急速上升直接导致而不发生AMS<sup>[8]</sup>, 通常发生在急速到达2 500~3 000米后2~4 d内。危险因素包括个人易感性(以前发生过HAPE, 肺动脉高压和异常, 如肺外无动脉)、运动、寒冷刺激、呼吸道感染等。HAPE是一种潜在的致命性疾病同时也是高原病的主要致死原因。其早期病理改变为非炎性水肿, 晚期发展为炎性水肿。HAPE分为两种形式: 一种是低海拔居民因旅游或者其他原因急速上升2 500~3 000米引起的; 另外一种是高海拔居民在低海拔地区生活了一段时间后, 重返高海拔地区而发生的, 又称为再入性高原肺水肿。

### 2 AAI 的发病机制

低氧性肺血管收缩(hypoxic pulmonary vasocon-

2019-01-04 接收

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(编号: 81501640)

作者单位: <sup>1</sup>西南交通大学, 成都 610036

<sup>2</sup>西南交通大学附属成都市第三人民医院急诊科, 成都 610036

作者简介: 魏冠平, 女, 硕士研究生;

何庆, 男, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: 123hq@163.com

striction, HPV) 最初由 Bradford et al<sup>[9]</sup> 提出,而后经 Weissmann et al<sup>[10]</sup> 和 Sommer et al<sup>[11]</sup> 完善。HPV 是肺的一种固有的机制,它可以调节肺通气血流比值,从而优化机体的氧供。氧分压是肺血管张力的主要调节因子,对维持血流通气比值稳定有着重要作用,肺泡 PaO<sub>2</sub> 下降是 HPV 的主要刺激因素。

在成人肺中,平滑肌细胞在低氧条件下可以发生收缩。当肺低氧时,HPV 可以通过通气血流匹配优化肺气体交换。肺平滑肌细胞感受到肺泡 O<sub>2</sub> 张力降低,局部灌注降低,从而将血液流向其他肺泡 PaO<sub>2</sub> 较高的区域。然而,HPV 在正常健康的肺中起着很小的作用,因为在正常健康的肺中,肺血管张力很低。正常肺中存在少量低氧区域,应用肺血管扩张剂不会改变肺泡通气血流匹配或动脉 PaO<sub>2</sub>。哮喘和急性呼吸窘迫综合征等可发生肺泡 PaO<sub>2</sub> 降低的疾病中,HPV 可能在肺灌注与通气匹配中发挥更重要的作用。然而,HPV 也可能在泛化肺泡低氧的情况下是有害的,因为 HPV 的反应会导致整个肺血管收缩,导致肺动脉高压。健康人在高海拔地区低氧环境下可以发生 HPV,此外,如慢性阻塞性肺病、睡眠呼吸暂停和肺纤维化等肺部大面积低氧性疾病也可以发生 HPV。

低氧条件下,肺血管收缩可分为 2 个阶段。第一阶段是肺动脉平滑肌所特有的反应,包括早期血管收缩,而第二阶段则出现持续性的肺动脉压力增加。HPV 的第一阶段通常发生在氧暴露几秒钟内,5 min 后达到高峰;而第二阶段则发生在持续性低氧持续 30~60 min 后达到其高峰,HPV 的第一阶段与 Ca<sup>2+</sup> 的增加有关,而第二阶段的张力增加与 Ca<sup>2+</sup> 的进一步增加无关。表明 Ca<sup>2+</sup> 敏化可能参与了 HPV 2 期。长时间的低氧会导致肺动脉压升高,并在恢复正常氧浓度后持续存在肺动脉高压。从临床角度来看,这是很重要的,因为慢性低氧引起的肺部疾病会导致肺动脉压力的升高,而肺动脉压力的升高是难以抵抗的。除了 Ca<sup>2+</sup> 敏感性的变化,慢性低氧导致 K<sup>+</sup> 通道表达下调和瞬时受体电位典型离子通道蛋白表达上调,此过程则与钙池操控性 Ca<sup>2+</sup> 通道活性相关。这些 Ca<sup>2+</sup> 的增加导致肺动脉平滑肌细胞收缩、增殖和肺血管重构。因此,慢性低氧和持续的 HPV 可导致肺血管阻力增加,肺血管重塑和右心后负荷增加<sup>[12]</sup>。

### 3 AAI 的治疗

**3.1 硝苯地平** 硝苯地平是一种钙通道阻滞剂,是

预防 HAPE 的首选药物。在一项随机的安慰剂对照研究<sup>[13]</sup>中,11 个接受安慰剂的 HAPE 敏感受试者中有 7 个出现了 HAPE,而 10 个接受硝苯地平的受试者中只有 1 个出现了 HAPE。除此之外,临床广泛使用硝苯地平预防易感人群发生 HAPE。推荐剂量为 60 mg/d(缓释片),分 2 或 3 次服用。硝苯地平应该在高度上升的前 1 d 开始服用<sup>[13]</sup>。

**3.2 沙美特罗** 沙美特罗属于长效性 β<sub>2</sub> 受体激动剂,临床上主要用于治疗支气管哮喘。荒野医疗协会指出沙美特罗可与硝苯地平联合用药治疗具有复发性 HAPE 病史的高危个体<sup>[14]</sup>。沙美特罗副作用较大,不宜大剂量使用。

**3.3 乙酰唑胺** 乙酰唑胺由荒野医学协会推荐为预防突发性疾病的特效药,证据级别为 1C<sup>[14-17]</sup>。乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂,可以加速机体适应低氧环境,因此适用于 HAPE 和 AMS 易感个体<sup>[14]</sup>。乙酰唑胺对低氧性肺血管收缩的作用不清楚。在动物模型中可降低低氧肺血管收缩反应<sup>[18-19]</sup>,人体试验研究中有可以降低低氧肺血管收缩反应<sup>[20]</sup>,有的增加低氧肺血管收缩反应<sup>[21]</sup>。乙酰唑胺必须在高度上升的前 1 d 开始服用,因此不适合那些需要进行计划外的、过快攀登的人,例如紧急救援人员<sup>[14,22]</sup>。

**3.4 地塞米松和布地奈德** 地塞米松被荒野医学协会推荐为预防突发疾病的特效药,等级为 1A<sup>[14]</sup>。可用于 HAPE 和 AMS 患者。但副作用较多<sup>[23-25]</sup>。地塞米松的预防作用的机制尚未完全了解。现主要认为地塞米松可以上调肺泡顶端细胞膜 Na<sup>+</sup> 通道和基底膜 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶<sup>[26-27]</sup>。刺激肺泡表面活性物质分泌<sup>[28]</sup>,防止蛋白渗出<sup>[29]</sup>,加强气道上皮完整性<sup>[30]</sup>。布地奈德是一种吸入性糖皮质激素,系统副作用少,可改善哮喘患者的肺功能。现认为布地奈德预防急性高原病的机制与地塞米松一样。

2014 年的一项研究<sup>[31]</sup>纳入 128 例登山者(3 999 米),随机分为 3 组:地塞米松组 43 例(4 例因为副作用中途放弃实验),布地奈德组 42 例,安慰剂组 43 例。实验在海拔高度为 2 500 米时,开始预防性给予药物。经过高原暴露后,与安慰剂组相比,布地奈德组和地塞米松组发生急性高原病的比例明显减少(布地奈德组 23.81%,地塞米松组 30.77%,安慰剂组 60.46%;*P* < 0.000 6 和 *P* < 0.007 1),差异有统计学意义。布地奈德组的系统副作用明显少于地塞米松组(地塞米松组有 4 人因为副作用中途放弃实验,布地奈德组则无)。表明

布地奈德和地塞米松均可有效预防急性高原病,且布地奈德的不良反应较少。

综上所述,低海拔人群急速到达2 500米及以上海拔容易出现的各种症状,包括 AMS、HACE 和 APCE。目前为止,急性高山病的发病机制并不明确,现主要认为急性高山病是一种多因素疾病,其初始和发展都受遗传和环境因素的控制。根据荒野医学协会推荐:乙酰唑胺和地塞米松主要用于预防和治疗 AMS 和 APCE;硝苯地平为预防 HAPE 的首选药物;沙美特罗主要与硝苯地平联合用药治疗具有复发性 HAPE。其他药物如银杏、布洛芬、萘普生及螺内酯等虽然不是荒野医学协会推荐,但也可用于治疗 AMS。

### 参考文献

- [1] Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves J T, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases [J]. *High Alt Med Biol*, 2005, 6(2): 147-57.
- [2] Bärtsch P, Swenson E R. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2294-302.
- [3] Mehta S R, Chawla A, Kashyap A S. Acute mountain sickness, high altitude cerebral oedema, high altitude pulmonary oedema: the current concepts [J]. *Med J Armed Forces India*, 2008, 64: 149-53.
- [4] Bhagi S, Srivastava S, Singh S B. High-altitude pulmonary edema: review [J]. *J Occup Health*, 2014, 56: 235-43.
- [5] Martin D, Windsor J. From mountain to bedside: understanding the clinical relevance of human acclimatisation to high-altitude hypoxia [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(998): 622-7.
- [6] Hackett P H, Roach R C. High altitude cerebral edema [J]. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(2): 136-46.
- [7] West John B. The physiologic basis of high-altitude diseases [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141: 789-800.
- [8] Benner D. High-altitude illnesses: from the limited to the potentially lethal [J]. *JAAPA*, 2007, 20(1): 37-41.
- [9] Bradford J R, Dean H P. The pulmonary circulation [J]. *J Physiol*, 1894, 16(1-2): 34-96, 158-9-158-25.
- [10] Weissmann N, Grimminger F, Walmrath D, et al. Hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs [J]. *Respir Physiol*, 1995, 100: 159-69.
- [11] Sommer N, Dietrich A, Schermuly R T, et al. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms [J]. *Eur Respir J*, 2008, 32: 1639-51.
- [12] Naeije R, Dedobbeleer C. Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(8): 1247-56.
- [13] Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, et al. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325: 1284-9.
- [14] Luks A M, McIntosh S E, Grissom C K, et al. Wilderness medical society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness [J]. *Wilderness Environ Med*, 2010, 21: 146-55.
- [15] Low E V, Avery A J, Gupta V, et al. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2012, 345: e6779.
- [16] Montgomery A B, Luce J M, Michael P, et al. Effects of dexamethasone on the incidence of acute mountain sickness at two intermediate altitudes [J]. *JAMA*, 1989, 261: 734-6.
- [17] Ellsworth A J, Larson E B, Strickland D. A randomized trial of dexamethasone and acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis [J]. *Am J Med*, 1987, 83(6): 1024-30.
- [18] Höhne C, Krebs M O, Seiferheld M, et al. Acetazolamide prevents hypoxic pulmonary vasoconstriction in conscious dogs [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2004, 97(2): 515-21.
- [19] Shimoda L A, Luke T, Sylvester J T, et al. Inhibition of hypoxia-induced calcium responses in pulmonary arterial smooth muscle by acetazolamide is independent of carbonic anhydrase inhibition [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(4): L1002-12.
- [20] Teppema Luc J, Balanos George M, Steinback Craig D, et al. Effects of acetazolamide on ventilatory, cerebrovascular, and pulmonary vascular responses to hypoxia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(3): 277-81.
- [21] Basnyat B, Hargrove J, Holck P S, et al. Acetazolamide fails to decrease pulmonary artery pressure at high altitude in partially acclimatized humans [J]. *High Alt Med Biol* 2008, 9(3): 209-16.
- [22] Kayser B, Hulsebosch R, Bosch F. Low-dose acetylsalicylic acid analog and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness [J]. *High Alt Med Biol*, 2008, 9(1): 15-23.
- [23] Wu T, Liu J. Alcohol and aspirin in combination with dexamethasone causes gastrointestinal bleeding at high altitude [J]. *Wilderness Environ Med*, 2006, 17(1): 69-71.
- [24] Abdelmannan D, Tahboub R, Genuth S, et al. Effect of dexamethasone on oral glucose tolerance in healthy adults [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(5): 770-7.
- [25] Erkut Z A, Pool C, Swaab D F. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(6): 2066-73.
- [26] Planès C, Escoubet B, Blot-Chabaud M, et al. Hypoxia downregulates expression and activity of epithelial sodium channels in rat alveolar epithelial cells [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 17(4): 508-18.
- [27] Urner M, Herrmann I K, Booy C, et al. Effect of hypoxia and dexamethasone on inflammation and ion transporter function in pulmonary cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 169(2): 119-28.
- [28] Young S L, Ho Y S, Silbajoris R A. Surfactant apoprotein in adult rat lung compartments is increased by dexamethasone [J]. *Am J Physiol*, 1991, 260(2 Pt1): L161-7.
- [29] Stelzner T J, O'Brien R F, Sato K, et al. Hypoxia-induced increases in pulmonary transvascular protein escape in rats. Modulation by glucocorticoids [J]. *J Clin Invest*, 1988, 82: 1840-7.
- [30] Sekiyama A, Gon Y, Terakado M, et al. Glucocorticoids enhance airway epithelial barrier integrity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(2): 350-7.
- [31] Zheng C R, Chen G Z, Yu J, et al. Inhaled budesonide and oral dexamethasone prevent acute mountain sickness [J]. *Am J Med*, 2014, 127(10): 1001-9.