



高原环境下机体机能变化及防治策略*

雷雨青^{1,2}, 陈丽萍¹, 马文娟^{1,2}, 王荣^{1△}, 李文斌¹

1. 联勤保障部队第九四〇医院药剂科(兰州 730050); 2. 甘肃中医药大学药学院(兰州 730000)

【摘要】 在高原地区, 由于低氧环境的特殊性, 人体的生理功能会遭受严峻的挑战与压力。目前, 高原疾病的发病机制、预防和治疗策略的深入理解和有效干预仍亟待发展。本研究探讨了人体在这种极端环境下的自我调节机制, 阐述了机体在分子层面的适应机制以及高原习服过程。并在此基础上, 进一步总结了低氧预适应在高原疾病防治中的历史背景及其独特优势。此外, 本文还综述了不同高原地区人群的适应方式以及在高原地区广泛应用的西药、中药单味药、中药复方和复方制剂, 旨在通过全面梳理, 为高原人群健康保障提供理论依据, 提升人们在高原极端环境下的生存策略, 为未来通过多种途径提高初入高原人群的生理适应性以及进一步理解人体在高原环境下的适应机制提供理论参考。

【关键词】 高原缺氧 高原习服 低氧适应机制 药物防治

Body Function Changes and Prevention Strategies in High-Altitude Environment LEI Yuqing^{1,2}, CHEN Liping¹, MA Wenjuan^{1,2}, WANG Rong^{1△}, LI Wenbin¹. 1. Pharmacy Department, 940th Hospital of Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Lanzhou 730050, China; 2. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

△ Corresponding author, E-mail: wangrong-69@163.com

【Abstract】 In high-altitude regions, the unique challenges posed by the low-oxygen environment exert significant stress on the physiological functions of the human body. Currently, there is an urgent need to develop a deeper understanding of the pathogenesis, prevention and treatment strategies, as well as effective interventions, of altitude sickness. In this paper, we explored the self-regulatory mechanisms of the human body in such extreme environments, elaborating on the adaptive mechanisms at the molecular level and the process of acclimatization to high altitudes. Furthermore, we summarized the historical background and distinctive advantages of hypoxic preconditioning in the prevention and treatment of altitude diseases. Additionally, we reviewed various adaptation strategies employed by populations in different high-altitude regions, along with the extensive use of Western medication, single-herb traditional Chinese medicine remedies, and compound formulas and composite formulations of traditional Chinese medicine in these regions. Through this paper, we intend to provide a theoretical foundation for the health maintenance of high-altitude populations and to improve survival strategies under extreme environmental conditions. Our goal is also to provide a theoretical reference for improving the physiological adaptability of newcomers to high altitude areas and for deepening our understanding of the mechanisms of human adaptation to high-altitude environments.

【Key words】 High altitude hypoxia Highland acclimatization Hypoxia adaptation mechanism Drug prevention and treatment

高海拔山区是探险旅游及永久居住的热门地点, 年访客量超4 000万, 长期居住人口达1.4亿^[1]。人体对海拔骤升生理反应过度或持续的低氧刺激, 易诱发多种高原疾病, 症状轻重不一, 严重时可危及生命^[2]。提高人们对高原疾病的认识, 增强高原地区的用药知识便显得尤为重要。本文旨在概述高原环境下身体机能变化, 系统综述高原用药, 为高原疾病的治疗与预防提供理论与科学依据。

1 高原环境对机体机能的影响

大脑是身体内耗氧量最大的器官, 在高原环境, 大

脑血管扩张以自我调节, 增加氧供, 但同时会造成脑血流发生改变。在强烈的低压低氧环境刺激下, 脑组织氧分压显著降低, 大脑会经历一系列复杂的生理变化, 包括大脑代谢失衡与血管调节异常, 损害神经系统结构, 引发脑功能障碍, 严重时导致脑组织受损、含水量增加甚至高原脑水肿(HACE)。长期的低压低氧环境促进了缺氧诱导因子(HIF)与促红细胞生成素(EPO)的生成, 调节血液流动与神经活动影响认知活动^[3]。大脑中海马体对氧敏感, 缺氧条件下海马突触功能会出现损伤。此外, 轻度缺氧会引起海马网络结构和功能的变化, 影响记忆、判断、注意力等认知能力, 并进而影响四肢协调及运动能力。曹军胜等^[4]对驻守在青藏高原沿线的301名官兵进行睡眠调查, 结果显示其睡眠障碍发生率为41.5%, 这一比例显著高于一般人群的15%~30%。心

* 甘肃省科技计划项目(No. 23ZDFA013-5), 兰州市科技局项目(No. 2023-62)和第940医院内课题(No. 2021YXKY043, No. 2023YXKY016)资助

△ 通信作者, E-mail: wangrong-69@163.com

出版日期: 2024-11-20

脏是循环系统的核心器官,心肌细胞对氧气的需求量极高,以维持其精确的收缩与舒张机制,而在低氧环境下,心肌细胞无法得到充足的氧气供应,从而导致其功能受损^[5],此时交感神经兴奋,引发心率加快和血压升高,以增大心脏输出量,可能对心肌细胞造成进一步的损伤。高原环境可引发特定心血管疾病,如肺动脉高压,源于长期低氧环境导致的肺血管收缩与重建^[6]。心肌缺氧导致的心肌细胞损伤或死亡可引发心绞痛、心肌梗死等严重病症。高原环境还可能通过影响机体的代谢和内分泌系统来间接损伤心肌系统^[7]。长期高原生活者可能出现红细胞增多症,以适应低氧环境提高携氧能力,但也会增加心脏负担与血栓形成风险^[8]。在高原缺氧环境下,过度换气会呼出过多二氧化碳,从而引发呼吸性碱中毒。其他肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的呼吸功能受损,在高原更易缺氧,急性呼吸窘迫综合征(ARDS)在高原环境中发病率及死亡率更高,这或与低压低氧强化炎症反应、损害线粒体功能相关^[9]。此外,支气管哮喘、呼吸道感染等呼吸系统疾病在高原发病率也显著高于平原地区^[10]。

2 人体对高原低氧环境的适应机制

研究表明,人类在高海拔地区的居住至少可以追溯到5万年前,而在喜马拉雅山脉附近的青藏高原,人类活动和居住至少有5 000多年的历史,而高原哺乳动物生存历史更悠久。在适应高海拔环境的过程中,这些生物在基因及生理上发生适应性进化^[11]。高海拔生活的人相对平原生活的人有更强的红细胞携氧能力,更强大的心肺能力,同时,他们对低氧通气反应的敏感性降低,外周化学感受器的反应性也有所减弱^[12]。这些适应性改变缓解了高海拔缺氧的影响,提升了氧气利用效率,增强了人类在高原的生存能力,保护生理系统以维持正常活动。本节将基于既往文献总结人类在高原地区的适应机制。

2.1 高原习服

高原习服也称高海拔适应,是指人体在高海拔的低氧环境中逐渐产生的一系列适应性生理变化,高原习服对揭示生物极端适应性机制至关重要。适应机制涵盖短期与长期,涉及生理、遗传及行为等多方面的变化^[13-14]。高海拔特征为气压下降,致最大摄氧量和动脉血氧分压降低,造成低压低氧。PARODI等^[15]的研究表明长期居住在高地的人群已经适应了这些条件,并展现出正常的心电图参数变化。对吉尔吉斯斯坦高原人的研究发现^[16],脑氧合和脑血管反应性未显著变化,可能与脑

血管反应性适应相关。HE等^[17]发现在繁殖适应方面,土著藏族比高海拔的低地移民展现出了更优的生育结果。高海拔地区,代谢方式也会变化以维持氧稳态,机体习服初期会增加能量消耗与葡萄糖代谢,直到更长期的适应机制开始起作用^[18]。慢性缺氧下,大多数器官增加葡萄糖摄取并抑制葡萄糖氧化,棕色脂肪组织和骨骼肌成为葡萄糖储存器。心脏逐渐依赖葡萄糖的氧化,大脑、肾脏和肝脏则增加了脂肪酸的摄取和氧化^[19]。在秘鲁Morococha地区(海拔4 540 m),人体红细胞从500万增至800万以适应稀薄氧气,在美国落基山脉附近的人群中,也有类似的生理反应模式^[20]。安第斯人群通过提高血氧饱和度应对低氧^[21]。青藏高原藏族人群肺功能优越,血液流速快,海拔超4 000 m时血红蛋白浓度才上升,这些变化使得藏族人群需更强低氧刺激才引发高原反应,且反应程度较轻^[22]。

2.2 高原缺氧分子机制

经多年研究,已揭示高原疾病发病机理与特定分子机制密切相关。本段总结高原缺氧分子机制,以深化对高原疾病发病机制的理解。

当细胞缺氧时,缺氧诱导因子-1(HIF-1)和核因子红细胞2相关因子2(Nrf2)会启动基因程序来应对生物能量和氧化的挑战,活性氧(ROS)作为一种关键的生理信号分子,是激活HIF-1和Nrf2的重要媒介^[23]。随着细胞内氧浓度的下降和ROS的增加,HIF-1和Nrf2会被激活并从细胞质转移到细胞核。这一过程对细胞高原缺氧条件下的适应极为重要,提供了细胞对缺氧和氧化应激的双重保护。线粒体是缺氧细胞中主要的ROS产生体,缺氧条件通过剥夺脯氨酸羟化酶(PHD)的底物氧(O₂)和引起线粒体呼吸复合体内的电子(e⁻)积累导致O₂还原产生超氧阴离子(O₂⁻),O₂⁻使呼吸复合体II失活,导致琥珀酸积累,并通过与PHD辅因子 α -酮戊二酸(α -KG)竞争来抑制PHD,O₂⁻及其ROS子代过氧化氢和过氧亚硝酸盐与Fe²⁺反应,消耗了Fe²⁺这一PHD的重要的辅助因子,进一步抑制了HIF-1 α 的降解。积累的HIF-1 α 进入细胞核后与核内的HIF-1 β 结合,并与协同激活因子CREB结合蛋白(CBP)合作,激活编码多种低氧适应蛋白的基因。与此同时,ROS还促进了Nrf2的核转移,Nrf2是细胞应对环境压力的主要调节因子。在正常生理状态下,Nrf2与Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)结合,后者作为泛素连接酶E3的适配器亚基,充当氧化和亲电应激的传感器,从而将Nrf2锚定在细胞质中并调控其活性。当细胞遭受氧化应激时,ROS的增加会导致Keap1中硫醇基团的氧化修饰,进而降低其与Nrf2的结合能力,导致Nrf2的稳定性和积累得到提高。

随着Nrf2的积累,它会转移到细胞核中,并与Nrf2靶基因启动子中的调节因子Maf及抗氧化反应元件结合。这两个蛋白入核后将促进抗氧化物质的大量合成,从而增强

细胞面对氧化压力时的适应性。包括一氧化氮合酶(NOS)、血管紧张素转化酶(ACE)、血管内皮生长因子(VEGF)以及内皮素(ET)。见图1。

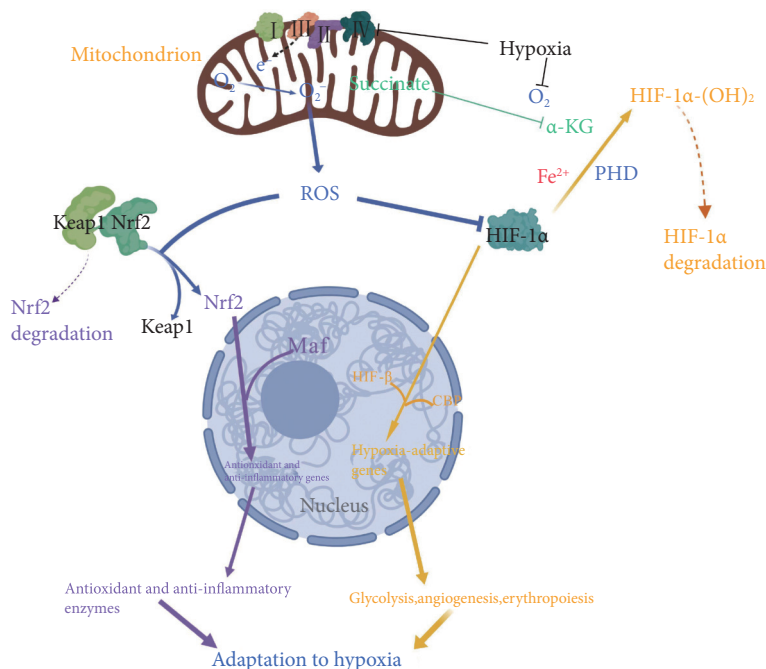


图 1 缺氧平行激活Nrf2和HIF-1响应的基因程序

Fig 1 Parallel activation of Nrf2- and HIF-1-responsive gene programs by hypoxia

I: NADH-CoQ reductase complex; II: succinic acid-CoQ reductase complex; III: CoQ-cytochrome reductase complex; IV: cytochrome oxidase; ROS: reactive oxygen species; Keap1: Kelch-like ECH-associated protein 1; Nrf2: nuclear factor E2-related factor 2; HIF-1α: hypoxia-inducible factor 1-alpha; HIF-β: hypoxia-inducible factor beta; PHD: prolyl hydroxylase; CBP: the coactivator CREB-binding protein; e⁻: electron; O₂⁻: superoxide; α-KG: α-ketoglutarate; Maf: mast cell activation factor.

一氧化氮(NO)在血液和氧气供应中扮演着重要角色。它是一种强大的血管扩张剂,可以通过激活血管平滑肌中的鸟苷酸环化酶,增加环磷酸鸟苷的水平,进而引起血管舒张,降低血压,增加局部血流和氧气供应。平原人血液中的NO水平明显高于藏族人,这可能与平原人相对较低的血流量相关^[24]。ET维持血管张力,其中最主要的成员是内皮素-1(ET-1),它是已知的最强效的血管收缩物质之一,它能引起血管平滑肌细胞的收缩,增加血管阻力,易在高原环境引发肺动脉高压、脑组织损伤,导致HACE和高原肺水肿(HAPE)。缺氧状态下,VEGF促进血管内皮细胞增殖、迁移和血管新生来响应缺氧环境,并增加血管通透性,同时也可能导致血-脑屏障的破坏,内皮细胞断裂。在急性高原病(AMS)发病前后,血浆中VEGF及其受体(VEGFR)的水平会有所变化。随着高原停留时间的延长,AMS患者的VEGF和VEGFR水平明显增加,这种增加可能是机体对缺氧的代偿反应。DROMA等^[25]研究表明高原居民中未患AMS的人群,其血浆中的VEGF水平相较于海平面居住的居民明显更低。此外,

JING等^[26]研究发现,高海拔缺氧会诱导人体肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)以及白介素-6(IL-6)等促炎细胞因子的表达水平显著上升,且上述促炎因子与AMS的症状呈现正相关。

3 治疗策略

我国高原地区地域辽阔,经济文化军事价值显著,故高原疾病防治策略至关重要。它既是健康保障,也是国家发展的基石。本节旨在探讨结合身体适应机制的高原疾病预防与治疗策略。

3.1 低氧预适应

通过预先低氧刺激后,机体获得对后续更严重低氧的耐受现象及保护效应,此过程被定义为低氧预适应。低氧预适应显著缓解高原疾病,可以提升身体对高原低氧环境的适应能力,优化高原生活质量和效率^[27]。阶梯习服及高原适应性运动锻炼是广泛应用的低氧预适应方法。阶梯式习服是一种渐进式的适应过程,是指个体通过阶梯式递进的方法,逐步上升,先在较低海拔的高原上

居留一定时期,使机体对较低海拔的高原有一定适应后,再上到中等高度地区停留一段时间,最后到达预定高度。对AMS发病影响因素的研究表明,采用阶梯式习服的方式进入高原能有效降低AMS的发病率^[28]。在一项对不同运输方式进入高原人员AMS的情况调查表明,乘坐飞机的人群AMS发生率显著高于铁路运输组,这一结果与空运速度过快、缺乏阶梯习服的适应过程关系密切^[29]。适应性的运动锻炼,应以柔性运动为主,辅助以适当的呼吸训练。通过适应性的运动锻炼,可以降低AMS的症状评分,提高进入高原后的血氧饱和度,还可以通过抑制低氧诱发的炎症反应,进一步提高高原习服的能力^[30]。高钰琪等^[31]的研究表明,通过适应性锻炼,可以帮助改善睡眠,减少失眠和睡眠中断的情况,从而促进习服。血红蛋白在高原疾病与药物的研究中同样颇具价值,血红蛋白量的增加会改善动脉血氧输送,利于长期性能产生,在此背景下,高原训练在运动生理学领域具有悠久的历史,并且在精英自行车运动中仍然是一种普遍的做法。历史上,高原训练作为提升耐力的有效手段,被广泛应用于运动员的训练中^[32]。自1968年墨西哥城奥运会起,高原训练便成为耐力型运动员提升表现的关键策略,通过改善氧气输送效率来提高运动表现。1997年提出“低海拔高住低训”模式,结合慢性缺氧适应与低海拔高强度训练,有效促进运动员适应性,提升了机体对急性低氧环境的耐受性。在间歇性低氧环境下进行的抗阻与耐力训练,降低了体脂含量和血压,还有效提高机体的无氧运动表现^[33]。适度的缺氧环境可能对脑部疾病患者产生益处,这与缺氧诱导的EPO在大脑中的表达密切相关,可由重组人EPO治疗模拟实现。此外,远程缺血预处理作为低氧预适应手段,已证实能改善青年男性在急性高原暴露中的空间记忆与睡眠质量^[34]。这些措施对促进初入高原人群适应高原环境意义重大。

3.2 药物治疗

3.2.1 西药

西药在高原疾病防治中应用广泛,对多种疾病治疗起关键作用。抗高原疾病药物,如乙酰唑胺、丙酸唑胺,可用于预防和治疗HACE,通过促进碳酸酐酶活性,增加尿液pH值,从而减轻脑水肿^[35]。利尿剂如呋塞米也可用于治疗HACE,通过减少体内液体量来减轻颅内压力。抗高血压药物,如血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞药,可用于治疗高原性高血压,通过阻断血管紧张素转换酶或其受体,降低血管紧张度,从而降低血压^[36]。 β_1 受体阻滞剂如美托洛尔也可以用来控制心率和血压。针对高原性心脏病,洋地黄类药物如地高辛可用于治疗

心力衰竭,通过增强心肌收缩力来改善心脏功能。抗凝药物如华法林可用于预防高原相关的血栓形成。哮喘患者在高原地区需要吸入性皮质类固醇地塞米松或布地奈德以缓解症状。NO最初被视为治疗新生儿持续肺动脉高压的创新疗法,STRICKLAND等^[37]的研究发现,NO在治疗ARDS和肺动脉高压方面也展现出显著效果。近年来,新型的口服药罗沙司他在减轻缺氧引发的炎症、氧化应激和组织损伤方面表现出色,提升了机体对高原暴露的适应能力^[38]。

3.2.2 中药

3.2.2.1 复方及复方制剂

中医药在高原疾病防治中成效显著,复方及复方制剂尤为突出。复方丹参滴丸是第一种以滴丸剂型出现的中成药。LI等^[39]的研究还发现,复方丹参滴丸能降低人群的AMS发生率,并延长在高原环境下的跑步耐力时间。刘剑伟等^[40]对红景天胶囊的研究表明,其对抗缺氧、治疗睡眠障碍、增强体质等方面均效果显著。高原安,作为一家西藏本土企业开发的产品,已成为在高原地区广泛使用的抗高原反应保健品。该产品因其显著的缓解高原反应效果而享有极高的知名度,并在抗缺氧领域占据了市场的主要份额。戴东方等^[41]的研究表明口服高原安可以使初入高原的人群更快习服,并降低高原反应发生率。孟盼盼等^[42]的研究表明利舒康胶囊能够调节模拟高原缺氧大鼠肺组织中的谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛、 H_2O_2 和ATP酶等指标,增强体内自由基清除能力,显著减轻肺组织损伤。复方党参片作为首选抗缺氧药物,在高原地区应用已达30年,疗效确切,能够减轻AMS的程度,减轻症状,降低AMS的发生率,并能显著改善受试者的肺通气功能和手指运动能力^[43]。圣愈汤最早见于元代《兰室秘藏·疮疡门》,由熟地20 g、白芍15 g、当归12 g、川芎9 g、人参15 g、黄芪12 g组成。何娟等^[44]的实验证明,在常压密闭实验中,接受不同剂量给药组的实验动物存活时间均延长,表明其具有明显的抗缺氧作用。补中益气汤是我国金元时期著名医学家李东垣创制的经典名方,其组成包括黄芪18 g、炙甘草9 g、人参6 g、当归3 g、橘皮6 g、升麻6 g、柴胡6 g和白术9 g。程小玲等^[45]的研究表明补中益气汤能够显著改善高原低氧暴露引起的肠黏膜损伤,这与其改善机体的氧化应激损伤以及增强肠黏膜紧密连接蛋白的表达有关。

3.2.2.2 单味中药

红景天是高原地区最具盛名的药物,秦宁宁等^[46]的实验结果表明,红景天苷能够降低促凋亡因子Bax和caspase-3的表达,抑制神经元凋亡,从而有效保护海马神

神经元免受急性高原缺氧损伤。红景天中的成分山柰酚能够抑制高原低氧所引发的炎症反应,降低HAPE大鼠模型中炎症因子TNF- α 和IL-6的水平,从而缓解水肿症状^[47]。其另一种成分儿茶素已被证实能够通过下调lncRNA MIAT来减轻缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡^[48]。

枸杞中的有效成分枸杞多糖(LBP)被证实对缺氧后复氧(H/R)造成损伤的H9c2心肌细胞有改善效果,这一作用与其通过Nrf2/HO-1通路抑制H/R诱导的H9c2心肌细胞凋亡,进而在体内发挥心脏保护作用有关^[49]。

黄芪水提取物可通过减轻缺氧造成的海马组织氧化应激,对抗缺氧造成的mTOR信号通路抑制,抑制组织细胞的凋亡,从而改善缺氧诱导的记忆损伤,提高机体在高原缺氧环境下的行为认知能力^[50]。

褚宗棠^[51]研究表明,中药提取物如白藜芦醇和姜黄素,能显著提升血红蛋白的携氧能力,缓解高原缺氧损伤。其他中药如丹参、人参、当归、甘草、茯苓、三七、白术、麦冬、五味子等在抗缺氧的中药处方中出现频次均较高。

3.3 其他策略

对于进藏人群,建筑的弥散供氧对其身体机能的适应性调节意义重大。对于原居住地海拔低于500 m且进驻高原不到一个月的人群,在海拔高度为3 650 m的条件下,保障其认知能力所需的最适环境氧浓度为26.22%;若此类人群在3 650 m高原地区居住时间达到一年左右,最适氧浓度则降至23.40%^[52]。在考虑弥散供氧的同时,还应考虑增加室内气压,从而达到供氧的效率。同时,人类适宜的气压范围为900 ~ 1 100 hPa。具体到高原的室内适宜压力,还需考虑当地的具体海拔高度、室内外气压差、居住者的健康状况以及是否采取了额外的供氧措施等因素。此外,ZHOU等^[53]研究表明高原生活人群的饮食方式是其适应高海拔环境的途径之一,钟婷^[54]的研究表明生酮饮食通过提供酮体作为替代能源,有助于改善低氧环境下的神经元损伤。这类研究表明在高海拔探险时,营养指导至关重要。LAHHAM等^[55]研究表明床旁超声可用于检测和监测高原B线,有利于早期发现HAPE。一份对登山者高原反应的研究表明^[56],对AMS和HACE有深入了解的登山者,其AMS的发病率会相对较低,且钟怀昌等^[57]的研究发现,西藏地区患病人群就诊率相对更低,进一步影响了其的健康状况,这凸显了普及高原预防及高原病知识以及提高高原地区卫生服务利用率的重要性。

4 小结与展望

高原环境特殊,低温低压,氧气稀薄且紫外线强。人

体在此环境下运动会因缺氧而有代偿反应,影响运动效能。长期暴露后,虽会有一定的缺氧耐受性,但仍有不可避免的生理变化。尽管习服效应能提高高原适应能力,提升工作效率和运动能力,却仍难达平原水平,且高原习服是一个高度复杂和综合性的生理及心理适应过程,鉴于个体在生理和心理层面对高原环境的反应存在显著差异,量身定制的适应方案显得尤为重要。在高原习服初级阶段,即在AMS症状出现前,预防措施至关重要,通过阶梯习服的方式,逐渐到达目标海拔,给予身体足够的适应时间,海拔变化较大的出行地点,在选择交通工具时,应尽量避免空运以降低AMS发生的可能性。其次,适时适量地吸氧不仅能缓解初期的缺氧感,而且有助于身体的预适应,降低后续的反应强度。同时,通过合适的药物辅助,阶梯式习服结合低强度的适应性训练,逐步增强身体对低氧环境的耐受性,是预防AMS的关键策略。对于已出现AMS症状的个体,治疗策略需要更加精准。通过针对缺氧和水肿等症状的药物,迅速控制病情并减轻不适,结合具有确定疗效、独特优势的中(藏)药及中(藏)医治疗方法,旨在由单一治疗与复合治疗的结合,实现最佳的治疗效果。在恢复阶段,适当的营养补充,如富含铁和维生素的食物,对加速身体全面恢复至关重要,同时,心理调适也不容忽视,通过专业指导帮助克服高原反应的心理影响,增强面对高原环境的信心。总之,高原习服的综合处置策略是一个全面的过程,涵盖预防、治疗到恢复的各个阶段,包括吸氧、训练、药物治疗和心理调适。化学药物防治固然更经济高效,但其通常无法涉及在面对高原环境时个体由于生理及心理原因而表现出的特殊性。相较而言,中药常采用复方配伍,能全面调理身体,且药方可根据个人身体表现灵活调整。中药(包括藏药)作为重要的药物资源,在传统医学典籍中有广泛应用,其中许多药物兼具药用和食用价值。对中药(含藏药)进行深入研究和挖掘,旨在探寻疗效显著且副作用较小的药物,这一研究路径不仅具有深远的学术价值,同时也蕴藏着巨大的开发潜力。目前针对高原疾病的药物临床研究仍然较少,高原疾病的防治更是一个多学科综合交叉的研究领域,无论是不同海拔基础设施的通氧建设抑或是与高原相适应的营养学的饮食指导,甚至普及人们的高原疾病的预防和治疗知识,这些工作仍然任重道远。

* * *

作者贡献声明 雷雨青负责论文构思和初稿写作,陈丽萍负责审读与编辑写作,马文娟负责可视化,王荣负责经费获取、研究项目管理和提供资源,李文斌负责监督指导。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution LEI Yuqing is responsible for conceptualization and writing--original draft. CHEN Liping is responsible for writing--review and editing. MA Wenjuan is responsible for visualization. WANG Rong is responsible for funding acquisition, project administration, and resources. LI Wenbin is responsible for supervision. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] ULLOA N A, COOK J. Altitude-induced pulmonary hypertension. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [2] GENG Y, HU Y, ZHANG F, *et al.* Mitochondria in hypoxic pulmonary hypertension, roles and the potential targets. *Front Physiol*, 2023, 14: 1239643. doi: 10.3389/fphys.2023.1239643.
- [3] ABOUF M A, THIERSCH M, SOLIZ J, *et al.* The brain at high altitude: from molecular signaling to cognitive performance. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10179. doi: 10.3390/ijms241210179.
- [4] 曹军胜, 满长富, 梁爱堂, 等. 驻高原某部官兵睡眠质量状况及相关因素分析. *西北国防医学杂志*, 2018, 39(10): 648-652. doi: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2018.10.005.
CAO J S, MAN C F, LIANG A T, *et al.* Analysis of sleep quality and related factors of soldiers stationed at high altitude. *Med J Natl Defend Forces Northwest China*, 2018, 39(10): 648-652. doi: 10.16021/j.cnki.1007-8622.2018.10.005.
- [5] RICHALET J P, HERMAND E, LHUISSIER F J. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(2): 75-88. doi: 10.1038/s41569-023-00924-9.
- [6] 王嘉琦, 李为昊, 李玉成. 高原肺动脉高压研究进展. *中国心血管杂志*, 2023, 28(6): 601-606. doi: 10.3969/j.issn.1007-5410.2023.06.020.
WANG J Q, LI W H, CHENG Y C. Research progress in high-altitude pulmonary hypertension. *Chin J Cardiovasc Med*, 2023, 28(6): 601-606. doi: 10.3969/j.issn.1007-5410.2023.06.020.
- [7] 韩艺玮, 张致英, 郝美莉, 等. 能量代谢紊乱在高原心脏病发生过程中的作用. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1135-1141. doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.06.022.
HAN Y W, ZHANG Z Y, HAO M L, *et al.* The role of energy metabolism disorder in the process of high altitude heart disease. *Chin J Pathophysiol*, 2022, 38(6): 1135-1141. doi: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.06.022.
- [8] MALLETT R T, BURTSCHER J, RICHALET J P, *et al.* Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 317-335. doi: 10.2147/vhrm.S294121.
- [9] BOS L D J, WARE L B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet*, 2022, 400(10358): 1145-1156. doi: 10.1016/s0140-6736(22)01485-4.
- [10] CHOUDHARY R, KUMARI S, ALI M, *et al.* Respiratory tract infection: an unfamiliar risk factor in high-altitude pulmonary edema. *Brief Funct Genomics*, 2024, 23(1): 38-45. doi: 10.1093/bfgp/ela048.
- [11] HE Y, ZHENG W, GUO Y, *et al.* Deep phenotyping of 11, 880 highlanders reveals novel adaptive traits in native Tibetans. *iScience*, 2023, 26(9): 107677. doi: 10.1016/j.isci.2023.107677.
- [12] STORZ J F, CHEVIRON Z A. Physiological genomics of adaptation to high-altitude hypoxia. *Annu Rev Anim Biosci*, 2021, 9: 149-171. doi: 10.1146/annurev-animal-072820-102736.
- [13] SHARMA P, MOHANTY S, AHMAD Y. A study of survival strategies for improving acclimatization of lowlanders at high-altitude. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14929. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14929.
- [14] 巴桑卓玛, 央拉, 宋佳颖, 等. 西藏自治区在职职工高原衰退症的特征及影响因素. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(6): 1184-1190. doi: 10.12182/20231160502.
BASANGZHUOMA, YANGLA, SONG J Y, *et al.* Distribution characteristics and the influencing factors of high altitude deterioration in people working in Tibet. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(6): 1184-1190. doi: 10.12182/20231160502.
- [15] PARODI J B, RAMCHANDANI R, ZHOU Z, *et al.* A systematic review of electrocardiographic changes in healthy high-altitude populations. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(5): 309-315. doi: 10.1016/j.tcm.2022.01.013.
- [16] LUYKEN M C, APPENZELLER P, SCHEIWILLER P M, *et al.* Time course of cerebral oxygenation and cerebrovascular reactivity in Kyrgyz highlanders. A five-year prospective cohort study. *Front Physiol*, 2023, 14: 1160050. doi: 10.3389/fphys.2023.1160050.
- [17] HE Y, GUO Y, ZHENG W, *et al.* Polygenic adaptation leads to a higher reproductive fitness of native Tibetans at high altitude. *Curr Biol*, 2023, 33(19): 4037-4051. e5. doi: 10.1016/j.cub.2023.08.021.
- [18] FERNANDEZ-RODRIGUEZ L J, BARDALES-ZUTA V H, VÁSQUEZ-TIRADO G A, *et al.* Effect of acute altitude exposure on physiological parameters and glucose metabolism in healthy lowland Peruvians. *F1000Res*, 2023, 12: 724. doi: 10.12688/f1000research.134346.2.
- [19] MIDHA A D, ZHOU Y, QUELICONI B B, *et al.* Organ-specific fuel rewiring in acute and chronic hypoxia redistributes glucose and fatty acid metabolism. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 504-516. e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.02.007.
- [20] COSIO G. Hematic and cardiopulmonary characteristics of the Andean miner. *Bol Oficina Sanit Panam*, 1972, 72(6): 547-557.
- [21] NISHIMURA T, UGARTE J, OHNISHI M, *et al.* Individual variations and sex differences in hemodynamics with percutaneous arterial oxygen saturation (SpO₂) in young Andean highlanders in Bolivia. *J Physiol Anthropol*, 2020, 39(1): 31. doi: 10.1186/s40101-020-00240-y.
- [22] MOYA E A, YU J J, BROWN S, *et al.* Tibetans exhibit lower hemoglobin concentration and decreased heart response to hypoxia during poikilocapnia at intermediate altitude relative to Han Chinese. *Front Physiol*, 2024, 15: 1334874. doi: 10.3389/fphys.2024.1334874.
- [23] CADENAS S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117: 76-89. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024.

- [24] GHOSH S, KIYAMU M, CONTRERAS P, *et al.* Exhaled nitric oxide in ethnically diverse high-altitude native populations: a comparative study. *Am J Phys Anthropol*, 2019, 170(3): 451-458. doi: 10.1002/ajpa.23915.
- [25] DROMA Y, HANAOKA M, KINJO T, *et al.* The blunted vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) response to high-altitude hypoxia and genetic variants in the promoter region of the VEGFA gene in Sherpa highlanders. *Peer J*, 2022, 10: e13893. doi: 10.7717/peerj.13893.
- [26] JING L, WU N, HE L, *et al.* Establishment of an experimental rat model of high altitude cerebral edema by hypobaric hypoxia combined with temperature fluctuation. *Brain Res Bull*, 2020, 165: 253-262. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.10.017.
- [27] YAN Y, MAO Z, JIA Q, *et al.* Changes in blood pressure, oxygen saturation, hemoglobin concentration, and heart rate among low-altitude migrants living at high altitude (5380 m) for 360 days. *Am J Hum Biol*, 2023, 35(9): e23913. doi: 10.1002/ajhb.23913.
- [28] 谢连科, 高鹏, 李乔晟, 等. 急性高原病发病影响因素的系统综述. *现代预防医学*, 2022, 49(6): 1137-1142. doi: 10.3969/j.issn.1003-8507.2022.6.xdyfyx202206035.
- XIE L K, GAO P, LI Q S, *et al.* A systematic review of the influencing factors of acute mountain sickness. *Mod Prev Med*, 2022, 49(6): 1137-1142. doi: 10.3969/j.issn.1003-8507.2022.6.xdyfyx202206035.
- [29] BURTSCHER J, SWENSON E R, HACKETT P H, *et al.* Flying to high-altitude destinations: Is the risk of acute mountain sickness greater? *J Travel Med*, 2023, 30(4): taad011. doi: 10.1093/jtm/taad011.
- [30] 潘建, 肖海峰, 刘福玉, 等. 低氧适应训练在陆航飞行员高原驻训中的应用研究. *西南国防医药*, 2013, 23(3): 307-309. doi: 10.3969/j.issn.1004-0188.2013.03.032.
- PAN J, XIAO H F, LIU F Y, *et al.* Study on the application of hypoxic preconditioning training in the plateau training of land aviation pilots. *Med J Natl Defend Forces Southwest China*, 2013, 23(3): 307-309. doi: 10.3969/j.issn.1004-0188.2013.03.032.
- [31] 高钰琪, 黄庆愿, 刘福玉. 促进高原习服措施的研究进展. *解放军预防医学杂志*, 2002, 20(4): 306-309. doi: 10.3969/j.issn.1001-5248.2002.04.032.
- GAO Y Q, HUANG Q Y, LIU F Y. Research progress on measures to promote plateau acclimatization. *J Prev Med Chin Peopl Liber Army*, 2002, 20(4): 306-309. doi: 10.3969/j.issn.1001-5248.2002.04.032.
- [32] GIRARD O, LEVINE B D, CHAPMAN R F, *et al.* "Living High-Training Low" for olympic medal performance: what have we learned 25 years after implementation? *Int J Sports Physiol Perform*, 2023, 18(6): 563-572. doi:10.1123/ijspp.2022-0501.
- [33] YI L, WU J, YAN B, *et al.* Effects of three weeks base training at moderate simulated altitude with or without hypoxic residence on exercise capacity and physiological adaptations in well-trained male runners. *PeerJ*, 2024, 12: e17166. doi: 10.7717/peerj.17166.
- [34] WU Y, ZHOU S, LI Y, *et al.* Remote ischemic preconditioning improves spatial memory and sleep of young males during acute high-altitude exposure. *Travel Med Infect Dis*, 2023, 53: 102576. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102576.
- [35] 段坤坤, 陈倩, 王洁, 等. 化学药物防治急性高原病的研究进展. *现代医药卫生*, 2021, 37(21): 3658-3662. doi: 10.3969/j.issn.1009-5519.2021.21.015.
- DUAN K K, CHEN Q, WANG J, *et al.* Research progress of chemical drugs in the prevention and treatment of acute mountain sickness. *J Mod Med Health*, 2021, 37(21): 3658-3662. doi: 10.3969/j.issn.1009-5519.2021.21.015.
- [36] 魏冠平, 黄煜, 何庆. 高原疾病的种类、发病机制及治疗药物. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(5): 830-832. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.05.037.
- WEI G P, HUANG Y, HE Q. Types, pathogenesis and therapeutic drugs of plateau diseases. *Acta Univ Med Anhui*, 2019, 54(5): 830-832. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.05.037.
- [37] STRICKLAND B, STUART HARRIS N. Adapting nitric oxide: a review of its foundation, uses in austere medical conditions, and emerging applications. *Nitric Oxide*, 2024, 146: 58-63. doi: 10.1016/j.niox.2024.04.003.
- [38] GUO Q, LI X, LI W, *et al.* A Pharmacodynamic evaluation of the protective effects of roxadustat against hypoxic injury at high altitude. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 75-85. doi: 10.2147/ddt.S390975.
- [39] LI Z, GUO J, LIU C, *et al.* Compound danshen dripping pill promotes adaptation to acute high-altitude exposure. *High Alt Med Biol*, 2020, 21(3): 258-264. doi: 10.1089/ham.2019.0126.
- [40] 刘剑伟, 闫春城, 张新霞, 等. 红景天胶囊在不同海拔高原地区的应用对军人健康的影响. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(9): 1658. doi: 10.3969/j.issn.1009-6647.2006.09.021.
- LIU J W, YAN C C, ZHANG X X, *et al.* The effect of the application of rhodiola capsule in different altitude plateau areas on the health of soldiers. *Chin J Misdiagn*, 2006, 6(9): 1658. doi: 10.3969/j.issn.1009-6647.2006.09.021.
- [41] 戴东方, 张玲. 乙酰唑胺和高原安对初进高原人群血氧饱和度的影响. *中国临床医生*, 2008(7): 50-51. doi: 10.3969/j.issn.1008-1089.2008.07.021.
- DAI D F, ZHANG L. Effects of acetazolamide and gaoyuanan on blood oxygen saturation in newly-entered high altitude population. *Chin Clin Dr*, 2008(7): 50-51. doi: 10.3969/j.issn.1008-1089.2008.07.021.
- [42] 孟盼盼, 王荣, 高迎春, 等. 利舒康胶囊对模拟高原缺氧大鼠血液学指标变化的影响. *解放军医药杂志*, 2020, 32(4): 9-13. doi: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.04.003.
- MENG P P, WANG R, GAO Y C, *et al.* Effect of Lishukang Capsule on changes of hematological indexes in rats with simulated high altitude hypoxia. *PLA Med J*, 2020, 32(4): 9-13. doi: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.04.003.
- [43] 张东祥, 张延坤, 聂鸿靖, 等. 高原致适应剂新复方党参片预防急性高原反应的效果. *中国应用生理学杂志*, 2010, 26(2): 148-152. doi: 10.13459/j.cnki.cjap.2010.02.005.
- ZHANG D X, ZHANG Y K, NIE H J, *et al.* Effect of new compound codonopsis tablets on prevention of acute high altitude reaction. *Chin J Appl Phys*, 2010, 26(2): 148-152. doi: 10.13459/j.cnki.cjap.2010.02.005.
- [44] 何娟, 杨茜, 肖炳坤, 等. 圣愈汤抗缺氧作用的血清代谢组学研究. *军事*

- 医学, 2020, 44(1): 64-67. doi: 10.7644/j.issn.1674-9960.2020.01.012.
- HE J, YANG X, XIAO B K, *et al.* Serum metabolomics study on anti-hypoxia effect of Shengyu Decoction. *Mil Med*, 2020, 44(1): 64-67. doi: 10.7644/j.issn.1674-9960.2020.01.012.
- [45] 程小玲, 蒲玲玲, 徐洪宝, 等. 补中益气汤对高原低氧大鼠肠道屏障的保护作用研究. *环球中医药*, 2024, 17(8): 1484-1491. doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2024.08.005.
- CHENG X L, PU L L, XU H B, *et al.* Study on the protective effect of Buzhong Yiqi Decoction on intestinal barrier in rats with high altitude hypoxia. *Glob Tradit Chin Med*, 2024, 17(8): 1484-1491. doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2024.08.005.
- [46] 秦宁宁, 申亦可, 程俊飞, 等. 高原低氧条件下红景天苷对小鼠记忆损伤的保护作用. *中国药理学通报*, 2023, 39(1): 65-70. doi: 10.12360/CPB202202020.
- QIN N N, SHEN Y K, CHENG J F, *et al.* Protective effect of salidroside on memory impairment in mice under high altitude hypoxia. *Chin Pharm Bull*, 2023, 39(1): 65-70. doi: 10.12360/CPB202202020.
- [47] LI N, CHENG Y, JIN T, *et al.* Kaempferol and ginsenoside Rg1 ameliorate acute hypobaric hypoxia induced lung injury based on network pharmacology analysis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 480: 116742. doi: 10.1016/j.taap.2023.116742.
- [48] CONG L, SU Y, WEI D, *et al.* Catechin relieves hypoxia/reoxygenation-induced myocardial cell apoptosis via down-regulating lncRNA MIAT. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3): 2356-2368. doi: 10.1111/jcmm.14919.
- [49] GAO Y, LI H, QUE Y, *et al.* Lycium barbarum polysaccharides (LBP) suppresses hypoxia/reoxygenation (H/R)-induced rat H9C2 cardiomyocytes pyroptosis via Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Int J Biol Macromol*, 2024, 280: 135924. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.135924.
- [50] 陶文迪. 黄芪对高原运动和认知能力的改善作用. 兰州: 兰州大学, 2020. doi:10.27204/d.cnki.glzhu.2020.001233.
- TAO W D. The improvement effect of Astragalus on altitude exercise and behavioral cognitive ability. Lanzhou: Lanzhou University, 2020. doi: 10.27204/d.cnki.glzhu.2020.001233.
- [51] 褚宗荣. 增强血红蛋白供氧效能缓解急性高原缺氧损伤的作用研究. 北京: 军事科学院, 2023. doi:10.27193/d.cnki.gjsky.2023.000009.
- CHU Z T. Study on the effect of enhancing the oxygen supply efficiency of hemoglobin to alleviate acute high altitude hypoxia injury. Beijing: Academy of Military Science, 2023. doi:10.27193/d.cnki.gjsky.2023.000009.
- [52] 黄磊. 高海拔地区低氧环境对进藏人群认知能力的影响规律研究. 西安: 西安建筑科技大学, 2021. doi:10.27393/d.cnki.gxazu.2021.001114.
- HUANG L. Study on the influence of hypoxic environment on cognitive ability of Tibetan population in high altitude area. Xi'an: Xi'an University of Architecture and Technology, 2021. doi:10.27393/d.cnki.gxazu.2021.001114.
- [53] ZHOU C, LI M, LIU L, *et al.* Food consumption and dietary patterns of local adults living on the Tibetan plateau: results from 14 countries along the Yarlung Tsangpo River. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2444. doi: 10.3390/nu13072444.
- [54] 钟婷. 生酮饮食对高原低氧环境下小鼠认知功能障碍的保护作用. 泸州: 西南医科大学, 2020. doi:10.27215/d.cnki.glzyu.2020.000104.
- ZHONG T. Protective effect of ketogenic diet on cognitive dysfunction in mice under hypobaric hypoxia environment at high altitude. Luzhou: Southwest Medical University, 2020. doi:10.27215/d.cnki.glzyu.2020.000104.
- [55] LAHHAM S, MOELLER J, CHOI H, *et al.* Application of point-of-care ultrasound for screening climbers at high altitude for pulmonary B-lines. *West J Emerg Med*, 2023, 24(2): 359-362. doi: 10.5811/westjem.2022.11.54300.
- [56] BERGER M M, HÜSING A, NIESSEN N, *et al.* Prevalence and knowledge about acute mountain sickness in the Western Alps. *PLoS One*, 2023, 18(9): e0291060. doi: 10.1371/journal.pone.0291060.
- [57] 钟怀昌, 熊海, 周亚希, 等. 西藏地区城乡居民卫生服务利用影响因素对比分析. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(5): 985-993. doi: 10.12182/20230960102.
- ZHONG H C, XIONG H, ZHOU Y X, *et al.* Comparative analysis of influencing factors of health service utilization among urban and rural residents in Tibet. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(5): 985-993. doi: 10.12182/20230960102.

(2024-06-19收稿, 2024-10-15修回)

编辑 余琳



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*