

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.23.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.0852.006\(2023-10-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231008.0852.006(2023-10-08))

基于血液学参数的急性高原反应潜在预测指标的筛查分析*

叶梓^{1,2}, 刘鑫源¹, 陈郁¹, 罗勇军^{1△}

(1. 陆军军医大学陆军卫勤训练基地军事医学地理学教研室, 重庆 400038;

2. 陆军军医大学基础医学院学员四大队, 重庆 400038)

[摘要] **目的** 急性高原反应(AMS)的发病机制目前仍不清楚,本研究拟通过持续记录平原汉族人群在高原暴露后生理参数的变化,筛选出 AMS 和高原习服良好人员之间的差异性预测指标。**方法** 招募健康平原汉族人员 46 例建立研究队列,于平原(海拔 500 m, CQ)、到达高原(海拔 3 650 m)第 2 天(LS₁)、第 23 天(LS₂)、第 44 天(LS₃)、第 65 天(LS₄)分别检测其基本生理和血液学参数,并根据到达高原第 2 天的 2018 版路易斯湖急性高山病评分系统(LLS)量表评分分为 AMS 组和非 AMS 组,分析组间参数差异和持续变化。**结果** AMS 组和非 AMS 组在任何时间点上,血氧饱和度(SpO₂)、心率(HR)、血压(BP)、红细胞数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞比容(HCT)等基本生理参数组间差异均无统计学意义($P>0.05$),血生化参数中仅清蛋白在到达高原第 2 天和第 44 天组间差异有统计学意义($P<0.05$),且 ALB 升高与 AMS 发病率下降明显相关($OR=0.676$, $95\%CI:0.511\sim0.894$, $P=0.006$)。**结论** SpO₂、RBC、Hb、HCT 可能对 AMS 并无预测价值,而 ALB 可能是 AMS 发生的一个良好预测指标,其升高可能在避免 AMS 发生,促进高原习服中扮演重要角色。

[关键词] 急性高原反应;血液指标;清蛋白;高原习服**[中图分类号]** R594.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)23-3560-07

Screening analysis of potential predictors of acute mountain sickness based on hematological parameters*

YE Zi^{1,2}, LIU Xinyuan¹, CHEN Yu¹, LUO Yongjun^{1△}

(1. Department of Military Medical Geography, Army Medical Service Training Base, Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. The Fourth Student Brigade, Basic Medicine College of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** The pathogenesis of acute mountain sickness (AMS) is still unclear. This study intends to continuously record the changes of physiological parameters of the Han population in the plain after high altitude exposure, and screen out the difference between AMS and high altitude acclimatization. **Methods** A total of 46 healthy Han people in the plain were recruited to establish a study cohort. The basic physiological and hematological parameters were measured at the time of in the plain (500 m above sea level, CQ), on the second day (LS₁), the 23rd day (LS₂), the 44th day (LS₃) and the 65th day (LS₄) after reaching the plateau. According to the 2018 version of the Louise Lake Acute Mountain Sickness Scoring System (LLS) scale score at LS₂, they were divided into the AMS group and the non-AMS group, and the differences and continuous changes of parameters between groups were analyzed. **Results** At any time point, there was no significant difference in basic physiological and hematological parameters such as oxygen saturation, heart rate (HR), blood pressure (BP), red blood cell count (RBC), hemoglobin (Hb), and hematocrit (HCT) between the two groups ($P>0.05$). Among the blood biochemical parameters, only albumin (ALB) was statistically significant at the time of LS₂ and LS₃ between the AMS group and the non-AMS group ($P<0.05$), and the increase of ALB was significantly correlated with the decrease of AMS incidence ($OR=0.676$, $95\%CI:0.511\sim0.894$, $P=0.006$). **Conclusion** Blood oxygen saturation, RBC, hemoglobin level Hb, Hb may have no predictive value for AMS, while ALB may be a good predictor for AMS, and its changes may play an important role in avoiding AMS and promoting high altitude acclimatization.

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(42377466);科技部第二次青藏高原综合科学考察研究专题(2019QZKK0607)。作者简介:叶梓(2000—),在读本科生,主要从事军事医学地理学研究。△ 通信作者, E-mail: ajun-333333@163.com。

[Key words] acute mountain sickness; blood indicators; albumin; high altitude acclimatization

当人体快速暴露于高原环境(海拔超过 2 500 m)时,如果低氧压力超出了自身习服水平,则可能发生急性高原病,其中急性高原反应(acute mountain sickness, AMS)最为常见,表现为头痛、头晕、乏力、呕吐等^[1]。AMS 通常在到达目的地域 4~12 h 后发生,可持续到第 5 天,这对有紧急任务的人员开展工作影响严重,且 AMS 进一步恶化可发展为高原脑水肿(high-altitude cerebral edema, HACE),死亡风险增加^[2]。

然而,尽管 AMS 被研究了上百年,但其确切病因和发病机制仍不完全清楚,以低氧为核心的各类生理参数变化都被认为是 AMS 的潜在易感因素,包括肺通气、血氧饱和度(blood oxygen saturation, SpO₂)、心血管功能、血液学和代谢参数,其中 SpO₂ 被认为是最有前途的预测变量,已被许多研究证实与 AMS 发病风险呈明显负相关^[3],然而也有研究表明两者并无相关性^[4]。此外,参与氧气运输的血液学指标,包括红细胞数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平、红细胞比容(hematocrit, HCT)也被证实与 AMS 发生明显相关^[5],然而暴露时间和参数值范围的不同,其相关性也存在很大差异。因此,本研究希望建立一个从平原到高原,并连续暴露于低氧环境的队列,根据到达高原时是否出现 AMS,连续观测 AMS 和非 AMS 2 组人员在高原习服不同阶段的生理代谢参数差异,从而筛查出可能对 AMS 的发生、发展有稳定预测价值的参数,并为进一步了解高原习服过程、探索 AMS 的潜在发生机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

46 例健康平原汉族人于 2019 年 7 月在重庆(海拔 500 m)招募。纳入标准为 20~30 岁于重庆生活 4 年以上的健康男性,排除有严重呼吸系统疾病、心血管系统疾病、消化系统疾病患者,以及既往到达拉萨(海拔 3 650 m)出现急慢性高原病史者。所有受试者通过低压氧舱完成低氧预适应训练(模拟海拔 3 000 m, 8 h/d, 共 2 d),并于在重庆出发前(CQ)采集基本生理和血液学参数。随后 32 例乘坐火车(用时 52 h),14 例乘坐飞机(用时 2 h)于同一天到达拉萨,于到达第 2 天(LS₁)、第 23 天(LS₂)、第 44 天(LS₃)、第 65 天(LS₄)采集相同生理和血液学参数,并根据 LS₁ 时填写的 2018 版路易斯湖急性高山病评分系统(The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score, LLS)量表评分将受试者分为 AMS 组与非 AMS 组。本研究获本校医学伦理委员会审查批准(2020 第 001-02 号)。

1.2 方法

1.2.1 基本生理参数采集

所有研究对象均签署知情同意书,经专业人员调查其年龄、性别、民族、既往病史和急慢性高原病史等基本情况,并做体格检查,记录 BMI、血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、SpO₂ 等。BP、HR 均为清晨空腹舒适状态下静坐至少 15 min 后进行测量,SpO₂ 为静坐后待数值稳定时的取值。随后受试者由专业医护人员统一采集 5 mL 静脉血于高原特殊真空抗凝采血管中,采集完毕后立即送往西藏阜康医院健康体检中心进行血常规、血生化指标检测。

采用欧姆龙 U30 电子血压计(欧姆龙大连有限公司)测量受试者 BP、HR;采用鱼跃 YX102 指夹式 SpO₂ 检测仪(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司)测量 SpO₂;采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝真空管(江苏康捷医疗器械有限公司)采集静脉血;采用汉方 HF-3800 全自动血细胞分析仪(济南汉方医疗器械有限公司)检测血常规指标;采用迈瑞 BS-800 全自动生化仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)检测血生化指标。仪器使用按标准化操作流程进行,血常规、血生化指标分析前采用对应配套质控物进行质控,保证数据的准确性和稳定性。

1.2.2 AMS 的诊断

所有受试者于 LS₁ 清晨在专业人员指导下填写 LLS 量表^[6],主观症状包括头痛、头昏/头晕、疲劳/虚弱、恶心/呕吐 4 类,每一类症状根据无、轻度、中度、重度分别评为 0、1、2、3 分,AMS 诊断标准:强制要求头痛评分至少 1 分并具有其他 3 种症状中的至少一种,最终所有症状总分 > 3 分。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件分析数据,采用 R 语言 ggplot2 包绘制 2 组各项生理参数随时间的变化情况,比较生理参数的差异。满足正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;不满足正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料比较采用 Pearson χ^2 检验。采用单因素 logistic 回归评估各时间点时各变量与 AMS 间的关系,所有生理和血液学参数都被认为是潜在的预测因子(自变量),将筛选出的差异有统计学意义的及已被证实与 AMS 明显相关的变量纳入多因素 logistic 回归考察 AMS 发生、发展的潜在预测因素。上述检验为双侧,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线特征情况

根据 LS₁ 时是否发生 AMS 将研究对象分为

AMS 组 20 例和非 AMS 组 26 例,比较 2 组研究对象的一般情况。2 组人员基线水平,包括 BMI、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、HR、SpO₂、RBC、Hb、HCT、总蛋白(total protein, TP)、清蛋白(albumin, ALB)、球蛋白(globulin, GLB)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(glutamic-oxalacetic transaminase, AST)、总胆红素(total

bilirubin, TBIL)、肌酐(creatinine, CREA)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、甘油三酯(triacylglycerol, TRIG)等基本生理、血液学参数及交通方式比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),2 组间年龄比较差异有统计学意义,提示年龄增长可能是 AMS 发生的风险因素。此外,通过低氧预适应训练,2 组 Hb 中位数均超过 160 g/L,见表 1。

表 1 2 组间基线(CQ)时特征比较

项目	正常参考值	非 AMS 组($n=26$)	AMS 组($n=20$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄[$M(Q_1, Q_3)$, 岁]		24.0(22.0, 25.3)	25.5(23.3, 26.8)	-2.277	0.023
交通方式 [$n(\%)$]					
火车		18(69.2)	14(70.0)	-0.550	0.955
飞机		8(30.8)	6(30.0)		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	18~24	22.0 \pm 1.8	22.4 \pm 2.2	0.713	0.480
DBP[$M(Q_1, Q_3)$, mmHg]	60~89	73.5(70.0, 78.5)	75.5(69.0, 81.5)	-1.780	0.859
SBP($\bar{x} \pm s$, mmHg)	90~139	115.1 \pm 14.3	114.6 \pm 10.7	-0.136	0.894
HR($\bar{x} \pm s$, 次/min)	60~100	74.7 \pm 9.9	69.1 \pm 11.0	-3.651	0.074
SpO ₂ ($\bar{x} \pm s$, %)	95~100	97.5 \pm 1.3	97.5 \pm 1.5	0.000	0.925
RBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^{12}$ /L)	3.5~6.0	5.2 \pm 0.4	5.4 \pm 0.4	-1.802	0.093
Hb[$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	110~175	162.5(155.0, 168.0)	162.0(154.3, 169.5)	-0.444	0.657
HCT[$M(Q_1, Q_3)$, %]	35~54	45.5(43.9, 46.8)	45.9(43.3, 47.8)	-0.975	0.329
MCV[$M(Q_1, Q_3)$, fL]	82~100	88.5(84.0, 90.4)	86.1(84.3, 88.4)	-1.286	0.199
MCH[$M(Q_1, Q_3)$, pg]	27~34	31.1(30.5, 31.6)	30.6(29.7, 31.1)	-1.675	0.094
MCHC[$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	316~354	354.5(348.5, 363.3)	356.5(345.8, 363.0)	-0.189	0.85
PLT[$M(Q_1, Q_3)$, $\times 10^9$ /L]	125~350	222.0(201.0, 235.8)	208.5(180.5, 236.5)	-0.843	0.399
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	3.5~9.5	6.4 \pm 1.6	6.0 \pm 1.2	-1.009	0.318
Neu [#] ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	1.8~6.3	3.7 \pm 1.3	3.4 \pm 0.9	-1.011	0.318
Lymph [#] ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	1.1~3.2	2.1 \pm 0.5	2.1 \pm 0.5	-0.220	0.827
TP($\bar{x} \pm s$, g/L)	66~83	74.9 \pm 3.9	76.2 \pm 3.1	-1.254	0.236
TP($\bar{x} \pm s$, g/L)	66~83	74.9 \pm 3.9	76.2 \pm 3.1	-1.254	0.236
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	38~51	47.9 \pm 2.1	48.2 \pm 2.0	-0.434	0.558
GLB($\bar{x} \pm s$, g/L)	25~38	27.1 \pm 3.0	28.0 \pm 2.5	-1.107	0.274
AST($\bar{x} \pm s$, U/L)	0~42	20.5 \pm 7.1	20.1 \pm 4.1	0.240	0.789
CREA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	59~104	86.8 \pm 10.6	90.4 \pm 10.1	-1.173	0.249
BUN($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.7~8.3	5.1 \pm 1.1	5.0 \pm 1.0	0.098	0.923
TRIG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.4~1.7	1.0 \pm 0.4	1.1 \pm 0.4	-0.429	0.696
ALT[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	0~42	15.5(13.0, 27.6)	15.3(12.5, 23.7)	-0.244	0.807
TBIL[$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]	6~21	7.5(5.3, 9.2)	7.6(6.5, 10.0)	-0.410	0.682

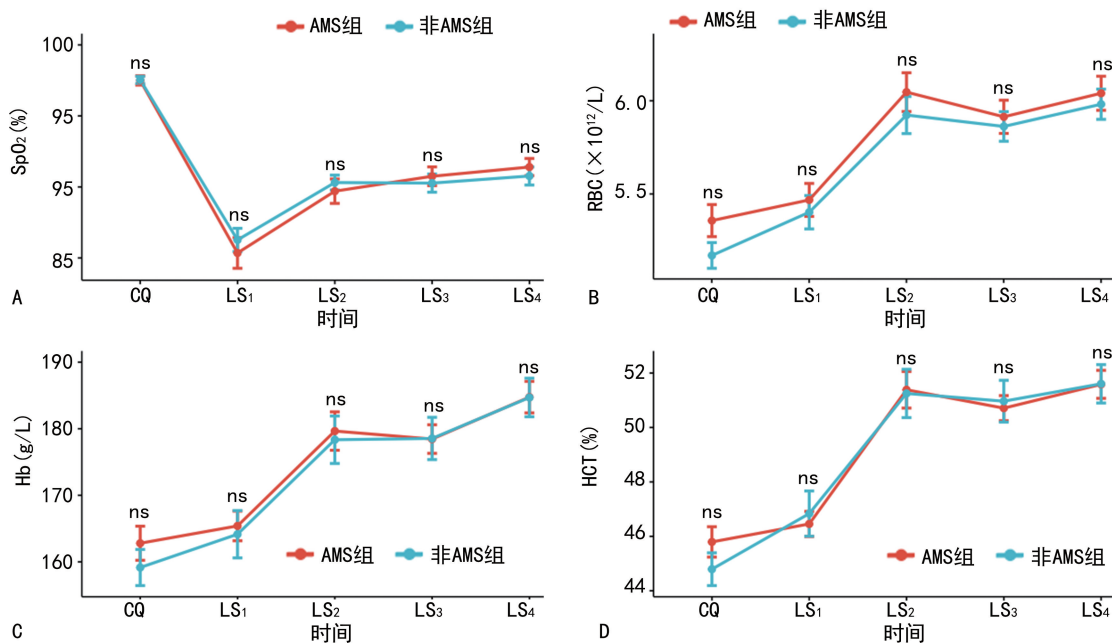
MCV:平均红细胞体积;MCH:平均红细胞血红蛋白水平;MCHC:平均血红蛋白浓度;WBC:白细胞数;Neu[#]:中性粒细胞数;Lymph[#]:淋巴细胞数;PLT:血小板计数。

2.2 低氧暴露后 2 组间生理参数与血细胞参数比较

AMS LS₁ 时,2 组间 SpO₂、SBP、DBP、HR 等基本生理参数和 RBC、Hb、HCT 等血细胞参数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而在 AMS 症状消失后

的高原习服过程中(LS₂~LS₄),上述参数 2 组间差异也无统计学意义($P > 0.05$),即从急性低氧暴露到 2 个多月的高原习服过程中,包括 SpO₂、RBC、Hb、HCT 等以往被证实具有 AMS 预测价值的参数在 2

组间的变化是稳定一致的,见图 1。



A: SpO₂; B: RBC; C: Hb; D: HCT; ns: $P > 0.05$, 组间同时间点比较。

图 1 CQ、LS₁~LS₄ 各时间点组间 SpO₂、RBC、Hb、HCT 比较

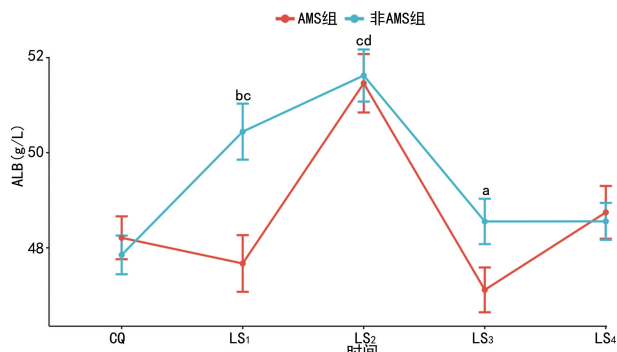
2.3 低氧暴露后组间血生化参数比较

CQ、LS₁~LS₄ 各时间点,除 ALB 以外,其余血生化参数组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),在 LS₁ 和 LS₃ (AMS 症状消失)时,非 AMS 组 ALB 水平明显高于 AMS 组,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。另外,与 CQ 基线水平比较,无论是 AMS 组还是非 AMS 组,ALB 在整个高原习服过程中的变化趋势都经历了一个先明显升高 (LS₂) 又明显下降 (LS₃) 至基线水平的过程,差异仅在于非 AMS 组在 LS₁ 时就已经明显升高,而 AMS 组直到 LS₂ 时才明显升高并与健康习服者保持一致,这完全不同于血细胞参数在低氧暴露后的变化趋势,见图 2。

2.4 AMS 发生、发展的潜在预测因素筛查

为发现 AMS 的潜在预测因素,对 CQ 和 LS₁ 时的所有基本生理、血细胞和血生化参数进行单因素 logistic 回归分析。在 CQ 时,单因素 logistic 回归显示,只有年龄 ($OR = 1.508, 95\% CI: 1.043 \sim 2.179, P = 0.029$) 与 AMS 明显相关;在 LS₁ 时,仅 ALB ($OR = 0.706, 95\% CI: 0.549 \sim 0.906, P = 0.006$) 与 AMS 明显相关性,见表 2。接着,将单因素 logistic 回

归中与 AMS 明显相关的年龄、ALB 及以往被证实有预测价值的 SpO₂、RBC、Hb、HCT 全部纳入多因素 logistic 回归中进行分析。结果显示在 CQ 时,仅年龄 ($OR = 1.508, 95\% CI: 1.043 \sim 2.179, P = 0.029$) 是 AMS 的独立危险因素;在 LS₁ 时,年龄 ($OR = 1.611, 95\% CI: 1.059 \sim 2.451, P = 0.026$) 是 AMS 的独立危险因素,而 ALB ($OR = 0.676, 95\% CI: 0.511 \sim 0.894, P = 0.006$) 是 AMS 的独立保护因素,见表 3。



^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 同一时间点组间比较; ^c: $P < 0.01$, 非 AMS 组 LS₁、LS₂ 时与 CQ 时比较; ^d: $P < 0.01$, AMS 组 LS₂ 时与 CQ 时比较。

图 2 CQ、LS₁~LS₄ 各时间点血浆 ALB 变化比较

表 2 在 CQ 和 LS₁ 时 AMS 的单因素 logistic 回归分析

项目	CQ				LS ₁			
	B	OR	95%CI	P	B	OR	95%CI	P
基本情况参数								
年龄(岁)	0.411	1.508	1.043~2.179	0.029	0.411	1.508	1.043~2.179	0.029
BMI(kg/m ²)	0.112	1.118	0.825~1.515	0.472	0.112	1.118	0.825~1.515	0.472

续表 2 在 CQ 和 LS₁ 时 AMS 的单因素 logistic 回归分析

项目	CQ				LS ₁			
	B	OR	95%CI	P	B	OR	95%CI	P
生理参数								
DBP(mmHg)	-0.001	0.999	0.940~1.061	0.966	0.004	1.004	0.949~1.062	0.896
SBP(mmHg)	-0.003	0.997	0.952~1.044	0.891	0.017	1.017	0.972~1.065	0.460
HR(bpm)	-0.055	0.947	0.890~1.007	0.081	-0.031	0.970	0.921~1.021	0.242
SpO ₂ (%)	-0.022	0.979	0.632~1.516	0.923	-0.048	0.953	0.833~1.090	0.483
血细胞参数								
RBC($\times 10^{12}/L$)	1.455	4.286	0.758~24.248	0.100	0.371	1.449	0.361~5.812	0.601
Hb(g/L)	0.024	1.025	0.974~1.078	0.345	0.006	1.006	0.967~1.047	0.778
HCT(%)	0.139	1.149	0.910~1.453	0.244	-0.033	0.968	0.815~1.149	0.708
MCV(fL)	-0.050	0.952	0.839~1.079	0.440	-0.065	0.937	0.827~1.061	0.304
MCH(pg)	-0.124	0.884	0.702~1.113	0.293	-0.058	0.943	0.705~1.262	0.694
MCHC(g/L)	0.002	1.002	0.951~1.056	0.940	0.029	1.030	0.976~1.086	0.288
PLT($\times 10^9/L$)	-0.007	0.993	0.978~1.007	0.325	-0.008	0.992	0.978~1.006	0.241
WBC($\times 10^9/L$)	-0.215	0.807	0.524~1.241	0.329	-0.132	0.876	0.683~1.125	0.301
Neu [#] ($\times 10^9/L$)	-0.271	0.763	0.441~1.320	0.333	-0.073	0.930	0.703~1.229	0.609
Lymph [#] ($\times 10^9/L$)	-0.139	0.870	0.260~2.917	0.822	-1.088	0.337	0.110~1.028	0.056
血生化参数								
TP(g/L)	0.103	1.109	0.935~1.315	0.234	-0.137	0.872	0.752~1.012	0.071
ALB(g/L)	0.089	1.093	0.817~1.464	0.548	-0.349	0.706	0.549~0.906	0.006
GLB(g/L)	0.121	1.129	0.911~1.400	0.269	0.029	1.029	0.859~1.232	0.755
AST(U/L)	-0.014	0.986	0.891~1.091	0.784	-0.002	0.998	0.919~1.083	0.963
CREA($\mu\text{mol}/L$)	0.035	1.036	0.976~1.100	0.246	0.021	1.021	0.974~1.070	0.392
BUN(mmol/L)	-0.029	0.972	0.552~1.710	0.921	-0.131	0.877	0.483~1.594	0.668
TRIG(mmol/L)	0.303	1.355	0.307~5.970	0.688	-0.167	0.846	0.168~4.268	0.840
ALT(U/L)	-0.024	0.976	0.922~1.034	0.415	0.004	1.004	0.866~1.164	0.958
TBIL($\mu\text{mol}/L$)	0.017	1.017	0.901~1.147	0.787	-0.004	0.996	0.921~1.077	0.920

MCV:平均红细胞体积;MCH:平均红细胞血红蛋白水平;MCHC:平均血红蛋白浓度;WBC:白细胞数;Neu[#]:中性粒细胞数;Lymph[#]:淋巴细胞数;PLT:血小板计数。

表 3 在 CQ 和 LS₁ 时 AMS 的多因素 logistic 回归分析

项目	CQ				LS ₁			
	B	OR	95%CI	P	B	OR	95%CI	P
年龄(岁)	0.411	1.508	1.043~2.179	0.029	0.477	1.611	1.059~2.451	0.026
SpO ₂ (%)	0.010	1.010	0.616~1.657	0.968	-0.058	0.944	0.797~1.117	0.502
RBC($\times 10^{12}/L$)	1.088	2.967	0.240~36.683	0.397	1.507	4.511	0.261~78.064	0.300
Hb(g/L)	-0.073	0.930	0.791~1.093	0.376	-0.005	0.995	0.900~1.101	0.928
HCT(%)	0.324	1.383	0.652~2.936	0.398	-0.039	0.962	0.629~1.472	0.859
ALB(g/L)					-0.392	0.676	0.511~0.894	0.006

3 讨 论

本研究确定了从海拔 500 m 到 3 650 m 人员基本生理和血液学参数持续 75 d(共 5 个时间点)的变化过程,并比较了 AMS 患者与健康习服人员在此期间所有参数的差异变化,结果发现 SpO₂、RBC、Hb、HCT 等基本生理和绝大部分血液学参数及交通方式差异均无统计学意义($P > 0.05$),因此这些参数可能对 AMS 并无预测价值。值得注意的是,本研究发

在 LS₁ 时年龄增长可能是发生 AMS 的风险因素。同时,在急性低氧暴露时健康习服人员血浆 ALB 明显高于 AMS 患者,而在 AMS 症状消失后的高原习服过程中,2 组人员 ALB 均出现了先升高后降低的一致变化过程,提示 ALB 可能对 AMS 有一定预测价值。并且通过 logistic 回归分析再次验证上述发现。

尽管直到现在对 AMS 的发病机制仍缺乏统一的解释,但是绝大部分研究表明更明显的低氧血症是发

生 AMS 的首要因素^[7],这可能是由于 AMS 患者受到低氧暴露后的影响在症状和病理生理变化出现前数小时就已经开始了,包括氧化应激、较低的通气量、间质性肺水肿造成的气体交换障碍及液体滞留^[8]。因此,SpO₂ 作为反映氧气输送和血氧含量的直接参数,被某些研究认为是 AMS 最有价值的预测指标^[9]。然而本研究发现,低氧暴露后 2 组人员 SpO₂ 的变化趋势是一致的,在各个时间点差异也均无统计学意义 ($P > 0.05$),因此提示 AMS 的易感性似乎不是低氧血症直接导致。这可能是由于在本研究中低氧环境触发的可能发生 AMS 的危险因素并不能得到有效控制,包括个体的健康、生理和遗传及在高海拔地区进行了特定行为和活动,从而造成个体对同水平低氧血症存在不同的生理反应^[10]。故单纯测量 SpO₂ 的数值可能对 AMS 并无预测价值,还要考虑到其他因素的影响。同时,本研究中轻度 AMS 患者其 SpO₂ 与健康习服者无明显差异,这也从另一个角度说明单纯测量 SpO₂ 的预测价值可能受到其他因素的影响。

由于 RBC 是全身氧气运输的关键参与者,因此,它们在适应缺氧方面发挥着明确的作用^[11-12]。低氧暴露后一定程度上的红细胞系增生被认为是减轻低氧血症的有力补偿,然而其过度增生甚至病理状态 (HAPC) 将使血液黏度增加、血流速度和心输出量减慢,从而导致向组织输送的氧气反而减少^[13-14],可能会诱发 AMS^[15]。有研究显示 Hb 在超过 160 g/L 的范围后,其过度增生与 AMS 发生明显相关,AMS 组 Hb 明显高于非 AMS 组^[16]。然而本研究中,无论是 AMS 组还是非 AMS 组,经低氧预适应训练后平均 Hb 在基线水平 (CQ) 就已经超过 160 g/L,且在低氧暴露后 Hb 不断上升至 180~190 g/L 的整个过程中,组间 Hb、BRC、HCT 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),这提示健康习服人员和 AMS 患者红细胞系增生的变化趋势是一致的。虽然缺氧诱导的红细胞代偿性增生及 Hb 的升高有助于提高红细胞的携氧能力,但二者导致高黏滞血症和血流速度降低,可能会增加血栓形成的临床风险^[11]。那么上述参数若是达到上限后可能无法显示明显的差异或是低氧刺激可能对 2 组人员的红细胞系参数影响是同等,但也可能受到其他不同因素的影响。因此,红细胞系参数过度增生对是否罹患 AMS 的预测价值还不能确定。

ALB 是人体血液中含有最丰富的蛋白,约占血浆总蛋白的 60%,它的主要作用是调节血浆胶体渗透压 (colloid osmotic pressure, COP),占 COP 的 75%~80%,从而维持血管内外平衡,保证正常血容量,故临床上常用于对症治疗低血容量、出血、休克、烧伤、急性肝功能衰竭、慢性肝病等^[17]。此外,ALB 还通过其抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡的作用维持血管内皮细胞稳定,减轻血管通透性的增加^[18]。既往研究显示血浆

ALB 与 AMS 间缺乏明显相关性^[19],但本研究发现健康习服人员在急性低氧暴露时 (LS₁) 血浆 ALB 明显升高,而 AMS 患者并未发生明显变化,血浆 ALB 升高是 AMS 的独立保护因素,提示血浆 ALB 可能在预防 AMS 中发挥积极作用,然而其变化的具体机制目前并不清楚,可能是 ALB 降解减少或合成增加,也可能是血液浓缩间接引起。对于健康习服人员 ALB 直接降解减少或合成增加导致;有研究显示高原低氧环境可能对 ALB 的合成有一定的刺激作用,尽管低氧已被证明抑制动物的肝脏蛋白合成,但低氧引起的呼吸性碱中毒可刺激肝脏蛋白合成,从而弥补低氧引起的直接效应。ALB 合成增加在理论上确实可以通过增加 COP,维持血管内皮细胞稳定和血管通透性等作用以减少血液往组织间隙渗漏,从而避免脑肿胀或脑白质细胞内水肿,这是 AMS 发生的潜在机制^[7]。然而通常来说,血浆 ALB 增加应该会导致血浆容量的增加,可能反而还引起颅内压升高,而且这似乎也与高原暴露后血浆容量下降相矛盾^[20-21]。对于健康习服人员血液浓缩间接导致;大量研究表明由于高原湿度降低、肺通气增加及呼吸性碱中毒促进肾脏利钠和利尿的作用^[22],抵达高海拔地区后血浆容量可持续减少以提高血液的携氧能力,这种变化甚至持续至 3 周后,与观察到的 LS₁ (非 AMS 组出现),LS₂ (2 组均出现) 时 ALB 明显升高相一致。这也可以用血液被稀释来解释,也与之之前报道的长时间高海拔逗留后血浆容量将部分或全部恢复相吻合^[20]。但是血浆容量变化与 AMS 发生是否相关仍存在很大争议^[19],仍有部分研究显示 AMS 患者表现出更高的液体滞留量,更大的血浆渗透压下降和更大的血浆容量增加^[23],这与本研究的假设相吻合。

值得注意的是,如果 ALB 升高是由于血液浓缩间接导致,那为何在 LS₁ 时血液浓缩的非 AMS 组和血液未浓缩的 AMS 组其红细胞系参数表现出无差异的一致性,这是否提示健康习服者与 AMS 患者在急性高原暴露时其习服模式是不同的,而在短暂逗留后 (LS₂ 及以后) 其习服模式又恢复一致? 这还需要继续深入研究。

综上所述,本研究证实 SpO₂、RBC、Hb、HCT 等生理和血液学参数可能对 AMS 并无预测价值,而急性低氧暴露时血浆 ALB 的变化可能对 AMS 有一定预测价值,尽管并不清楚这种变化是由于其合成增加、降解减少还是血液浓缩引起的。此外,低氧暴露后期血浆 ALB 在健康习服人群和 AMS 患者症状消失后的一致变化过程反映了其在高原习服中可能扮演重要角色,这还需要深入研究其在低氧暴露条件下的生理效应,为今后通过应用 ALB 及其相关制品来预防 AMS 带来可能。

参考文献

- [1] 罗勇军,马四清. 急性高原反应发病的危险因素相关研究进展[J]. 第三军医大学学报,2019,41(8):723-728.
- [2] 廉国锋,李钢,罗勇军,等. 高原脑水肿发病机制及防治研究进展[J]. 人民军医,2020,63(4):343-346,357.
- [3] LI Y,ZHANG Y,ZHANG Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness[J]. *Respir Med*,2018,145:145-152.
- [4] ALDECOA C,LLAU J V,NUVIALS X,et al. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation;a review[J]. *Ann Intensive Care*,2020,10(1):85.
- [5] SCHOBERSBERGER W,BURTSCHER M,LEICHTFRIED V. Acute mountain sickness and arterial oxygen saturation [J]. *Sleep Breath*,2016,20(3):1077-1078.
- [6] 孙魁,刘君丽,姜玉婷,等. 重度急性高原病的临床诊断及预测指标研究[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版),2020,13(1):44-48.
- [7] ROACH R C,HACKETT P H,OELZ O,et al. The 2018 lake louise acute mountain sickness score[J]. *High Alt Med Biol*,2018,19(1):4-6.
- [8] SHROFF N A,BALBIN J,SHOBITAN O. High-altitude illness: updates in prevention, identification, and treatment [J]. *Emerg Med Pract*,2021,23(9):1-24.
- [9] AVCIL M,YOLCUBAL A,OZLUER Y E,et al. Matrix metalloproteinase-9 and substance-P as predictors for early-stage diagnosis of acute mountain sickness[J]. *Am J Emerg Med*,2022,59:100-105.
- [10] MEIER D,COLLET T,LOCATELLI I,et al. Does this patient have acute mountain sickness? The rational clinical examination systematic review [J]. *JAMA*,2017,318(18):1810-1819.
- [11] ZHANG R,YU X,SHEN Y,et al. Correlation between RBC changes and coagulation parameters in high altitude population[J]. *Hematology*,2019,24(1):325-330.
- [12] 胡振鑫,陈郁,米哲,等. 高原习服状态下陆军航空兵血常规及血生化检测结果分析[J]. 人民军医,2021,64(9):805-808.
- [13] 宋佳琪,马振,罗勇军,等. 某部长期驻 4500 m 高原官兵血常规及血生化检查特点分析[J]. 人民军医,2021,64(9):801-804.
- [14] 罗勇军,冉庄,戴婷,等. 世居高原男性高血红蛋白士兵肝功能及血小板特征分析[J]. 人民军医,2021,64(9):809-810,820.
- [15] 王泽军,刘运胜,谭敏,等. 急进高原后人外周血红细胞形态及血管内皮功能变化分析[J]. 中国医药导报,2018,15(29):112-115.
- [16] DING X H,ZHANG J H,CUI B,et al. Relationship between excessive erythrocytosis and acute mountain sickness:a field study[J]. *Mil Med Res*,2014,1:18.
- [17] XU J F,YANG Y S,JIANG A Q,et al. Detection methods and research progress of human serum albumin[J]. *Crit Rev Anal Chem*,2022,52(1):72-92.
- [18] ALDECOA C,LLAU J V,NUVIALS X,et al. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation;a review[J]. *Ann Intensive Care*,2020,10(1):85.
- [19] IMOBERDORF R,GARLICK P J,MCNURLAN M A,et al. Enhanced synthesis of albumin and fibrinogen at high altitude[J]. *J Appl Physiol* (1985),2001,90(2):528-537.
- [20] BARTSCH P,SALTIN B. General introduction to altitude adaptation and mountain sickness [J]. *Scand J Med Sci Sports*,2008,18(Suppl. 1):1-10.
- [21] YOUNG A J,KARL J P,BERRYMAN C E,et al. Variability in human plasma volume responses during high-altitude sojourn [J]. *Physiol Rep*,2019,7(6):e14051.
- [22] 赵兰静,杨亚军,冯爱成,等. 援藏干部血清蛋白水平变化的影响因素分析[J]. 兰州大学学报(医学版),2020,46(6):73-77.
- [23] BERGER M M,SCHIEFER L M,SAREBAN M,et al. Re:“Are pre-ascent low-altitude saliva cortisol levels related to the subsequent acute mountain sickness score? Observations from a field study” by Gatterer et al[J]. *High Alt Med Biol*,2020,21(3):308-309.