

· 综述 ·

急性高山病防治研究进展

熊娟, 鹿辉, 王荣, 贾正平 (兰州总医院全军环境损伤防治重点实验室, 甘肃兰州, 730050)

[摘要] 高海拔未习服人群快速进入高海拔地区易患急性高山病(acute mountain sickness, AMS)。AMS是一种以头痛为主要症状并伴有肠胃不适、眩晕、疲劳和失眠等症状的自限性疾病。虽然对AMS已经开展了大量研究,但业内对其病理机制以及有效防治等方面的认识还非常有限。深入认识AMS的诊断方法、危险因素和病理生理机制,对提出针对AMS有效的防治措施十分重要。本文基于课题组的前期研究和相关文献,较为系统地综述AMS的临床诊断、危险因素、病理生理机制和防治措施。

[关键词] 急性高山病;高海拔;防治措施

[中图分类号] R329

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2017)02-0097-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.001

Research progress on prevention and treatment of acute mountain sickness

XIONG Juan, LU Hui, WANG Rong, JIA Zhengping (Key Laboratory of the Plateau of Environmental Damage Control, Lanzhou General Hospital, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Acute mountain sickness (AMS) is a self-limiting medical condition characterized by headache, nausea, fatigue, dizziness, and insomnia. AMS usually occurs after rapid ascent to high altitudes in non-altitude acclimatized individuals. Extensive studies have been done on AMS, but knowledge on the mechanism, prevention and treatment are still limited. It will help the prevention and treatment of AMS with deep understanding of its risk factors and mechanisms. In this article, we systematically reviewed the diagnosis, risk factors, developing mechanisms, preventions and treatments of AMS.

[Key words] acute mountain sickness(AMS); high altitude; prevention and treatment of AMS

常居平原人群快速进入高海拔地区时(一般海拔2 500 m以上)容易患急性高山病(acute mountain sickness, AMS)。AMS是一种以头痛为主要症状并伴有肠胃不适、眩晕、疲劳和失眠等症状的自限性疾病^[1]。AMS虽然不像高原肺水肿(high-altitude pulmonary edema, HAPE)及高原脑水肿(high-altitude cerebral edema, HACE)那样会引起致命的后果,但其发病率远较HAPE和HACE要高。如果AMS得不到及时、充分的治疗,其症状可能会进一步加重并诱发HACE,造成生命危险。近几年虽然对AMS开展了大量研究,但对AMS的发病机制了解仍不够深入。目前,我们仅知道是低氧分压(不是低气压)造成了AMS的发生。为了在现

有研究的基础上更好地认识AMS,本文将从AMS的临床诊断、危险因素、病理机制和防治措施等4个方面进行综述,以期后续AMS机制研究和临床防治提供有价值的线索。

1 AMS 的诊断

目前还很难对AMS做出准确的诊断。因为诊断主要依靠AMS的主观症状,并没有客观的诊断指标。目前流行的诊断系统主要是路易斯湖(Lake Louise Score, LLS)和AMS-score(AMS-C)诊断标准。LLS诊断标准的自评部分有5项诊断内容:头痛、肠胃不适、眩晕、疲劳和失眠。每一项都有4个级别,分别为无感觉(计0分)、轻度(计1分)、中度(计2分),以及重度(计3分)。一些研究人员认为,快速进入高海拔地区后,只要LLS得分 ≥ 2 ,有头痛症状且伴有一项其他症状便可认定为AMS。这意味着人们快速进入高海拔地区后,只要出现轻度的头痛伴随一项轻度的其他症状,例如恶心、眩晕、失眠等,便可被认定为AMS。人们快速进入较高的海拔地区(4 500 m以上)时,上述症状是非常普遍的,

[基金项目] 国家自然科学基金(81401552)

[作者简介] 熊娟, 硕士. 研究方向:急性高山病的病理生理机制研究. Tel:13369318094; E-mail:346671583@qq.com

[通讯作者] 贾正平, 教授, 博士生导师. 研究方向:高原药理学及分子药理学和急性高原病的防治. Tel:(0931)8994675; E-mail: jiazhengpinglzzzy@163.com

我们一般不认为有这些轻微症状的人患有 AMS。于是,一些学者建议 LLS 得分为 4 分时才认定为 AMS^[2]。LLS>4 相当于 AMS-C 得分为 0.7,于是一些学者也建议选用 AMS-C>0.7 作为 AMS 的判定标准。更为严格的 AMS 评判标准是需同时满足 AMS-C>0.7 和 LLS>4 时才被认为是 AMS^[3]。

LLS 虽然是目前使用比较广泛的 AMS 诊断标准,但该标准具有一定缺陷,需要引起我们的注意。首先,症状的评分只有 4 个级别。在这一划分方法下,无症状与轻度症状之间的差别将很难区分。其次,LLS 评分标准是自我调查问卷,很多志愿者可能很在意因为自己的头痛症状会被划为有病的一组,从而造成偏倚。因此,有些学者建议用视觉模拟量表 (visual analogue scales, VAS) 来诊断头痛^[3,4]。再次,LLS 将睡眠质量纳入了诊断标准。这将难以评判不在高海拔地区过夜的人们。AMS-C 评分系统的好处在于该标准没有将睡眠质量纳入评判标准,并且 11 个指标分 6 个级别,将会有效地避免偏倚。最后,LLS 诊断标准纳入的症状并不特异地归属于 AMS。例如,感冒可以引起头痛以及疲

劳乏力的感觉;运动也可以引起疲劳感;晕车的人也可发生恶心、呕吐和眩晕的症状;还有很多人换了住宿的地方导致睡眠质量降低,并不只限于进入高海拔地区。这些情况都会为 AMS 的准确诊断带来困难。

2 AMS 的危险因素

目前普遍认为进入高海拔地区的速度、最终到达的海拔高度、在高海拔地区停留的时间,以及个体的 AMS 敏感度是 AMS 的 4 个主要的危险因素^[5]。一般认为进入高海拔地区的速度越快、目的地海拔越高、停留时间越久,AMS 的患病率越高。低氧环境下的运动也被认为是 AMS 的危险因素,但身体素质情况却不认为与 AMS 有相关性^[6]。其他因素包括:常住地区的海拔高度、性别、年龄、体重等,它们也被认为与 AMS 有相关性。

根据上述 AMS 发生的主要危险因素,可对急进高海拔地区人群的 AMS 发生率进行风险评估。一般分为低、中、高 3 个风险等级(表 1)。针对不同的危险等级,其预防措施也会有相应的变化。

表 1 AMS 的风险等级和预防措施

风险等级	海拔高度及上升速度	预防措施
低	1) 没有 AMS 病史,目的海拔高度不超过 2 800 m; 2) 上升速度慢,用 2 d 到达 2 500~3 000 m 的地区,在海拔超过 3 000 m 地区的上升速度不超过 500 m/d,且每上升 1 000 m,使用 1 d 时间进行习服; 3) 在海拔超过 3 000 m 的地区上升速度超过 500 m/d,但在攀登前在中度海拔地区(<3 000 m)进行过习服训练	1) 习服训练,在海拔 2 000 m 左右的地区适应性停留 6~7 d; 2) 阶梯上升,在海拔 2 500~3 000 m 以上地区时,建议每天上升 300~500 m,并每隔 3~4 d 休息 1 d
中	1) 有 AMS 病史,1 d 内上升到海拔 2 500~2 800 m 的地区; 2) 没有 AMS 病史,1 d 内上升到海拔超过 2 800 m 的地区; 3) 不论是否有 AMS 病史,在海拔超过 3 000 m 地区的上升速度超过 500 m/d,但每上升 1 000 m,用 1 d 时间进行习服	1) 习服训练,在海拔 2 000 m 左右的地区适应性停留 6~7 d; 2) 阶梯上升,在海拔 2 500~3 000 m 以上地区时,建议每天上升 300~500 m,并每隔 3~4 d 休息 1 d; 3) 服用乙酰唑胺,125 mg/次,2 次/d;若无法耐受乙酰唑胺,可选用地塞米松,2 mg/次,4 次/d,或 4 mg/次,2 次/d
高	1) 有 AMS 病史,1 d 内上升到海拔超过 2 800 m 的地区; 2) 不论是否有 AMS 病史,1 d 内上升到海拔超过 3 500 m 的地区; 3) 不论是否有 AMS 病史,在海拔超过 3 000 m 地区的上升速度超过 500 m/d,且没有习服调整的时间	1) 习服训练,在海拔 2 000 m 左右的地区适应性停留 6~7 d; 2) 阶梯上升,在海拔 2 500~3 000 m 以上地区时,建议每天上升 300~500 m,并每隔 3~4 d 休息 1 d; 3) 服用乙酰唑胺,250 mg/次,2~3 次/d;若无法耐受乙酰唑胺,可选用地塞米松,4 mg/次,3~4 次/d

3 AMS 的病理生理机制

如前所述,我们对 AMS 的病理机制还有待更为深入的研究。在过去的几十年中,人们提出了多种假说来解释 AMS 的发生机制,但并没有一个假说得到普遍认可。

3.1 颅腔容积假说 该假说认为快速进入高海拔

地区时,某些人没有足够的颅腔容积应对由低氧引起的大脑肿胀,从而引起颅内压升高,造成压迫大脑组织,从而引起头痛^[7]。然而最近几项脑部磁共振影像 (cerebral magnetic resonance imaging, CMRI) 研究的结果与这一假说并不完全一致。一项研究表明,志愿者暴露于模拟 4 500 m 海拔的环境下,无论是否患有 AMS,在最初的 6~10 h 内,脑组织体积

并没有显著变化^[8]。另一项研究发现,将22名志愿者置于在模拟海拔4 500 m的条件下16 h,血管源性水肿仅使AMS患者脑组织体积增加了0.6%,这并不足以引起脑脊液压力升高^[9]。进一步的研究发现,在模拟海拔4 500 m和4 800 m的条件下暴露10~12 h,颅内脑脊液体积下降了10%,并且与AMS的发生不存在相关性^[8]。常压低氧研究也表明低氧会导致颅内脑脊液体积减少,脑部血流增加,脑部肿胀,但这些变化在AMS患者与健康个体之间并没有显著差异^[10]。低氧虽然略微增加了灰质和白质的体积以及水分的滞留,但与AMS却没有明显的相关性^[11]。唯一一项直接测量颅内压的研究表明,进入5 000 m海拔时,健康志愿者的颅内压是正常的,只有1名AMS患者表现出颅内压升高^[12]。

3.2 血-脑屏障假说 该假说也包含低氧诱导脑组织水肿的内容,因此与颅腔容积假说具有一定的相关性。该假说认为由低氧引起的低血氧可以进一步诱发炎症反应^[13,14]。炎症反应会进而增加毛细血管的渗透压,导致血-脑屏障被破坏,引起血管外渗增加,最后造成脑组织水肿,引起脑膜和血管的牵拉,进而引起头痛,并引发AMS^[13-15]。

3.3 三叉神经假说 该假说认为高海拔头痛与平时的偏头痛的机制相似,都是由激活的三叉神经引起的。NO诱导三叉神经系统的激活,进而导致血管扩张,血浆蛋白外渗,刺激、伤害感受器,进而引起偏头痛。低氧分压将会诱导自由基产生,而自由基将敏化颅内疼痛受体并激活三叉神经系统,进而引起高海拔头痛^[16]。

3.4 静脉高压假说 该学说认为低血氧增加了脑部血管灌注,而静脉的外排量是有限的,大量静脉回流将导致静脉充血,继而造成静脉压增高。颅内压的上升也许是由于生理结构对静脉回流的限制造成的,从而引起头痛^[17,18]。

3.5 低氧过度应激假说 常规认为AMS是由于机体应对低氧的反应不足引起的。我们通过分析总结前期研究后意识到,也许可以从相反的角度来考虑这一问题:AMS也许是由于机体应对低氧的反应过度引起的^[19]。我们认为,当个体进入适度高海拔时(如2 500~4 500 m),机体并没有处于缺氧的状态,人体组织及细胞具有所谓的氧浓度预警机制^[20],当氧浓度虽然降低但远高于关键氧浓度时(器官、组织和细胞处于缺氧状态,并因缺氧导致损伤和功能紊乱),机体便会激活氧平衡相关的系统来应对低氧,而氧平衡系统被激活带来的结果是血管舒张、血流加快、炎症反应增加等,而这些都不同程度地参与了AMS的病理过程。我们认为AMS敏感人群被低氧激活氧平衡系统的阈值远较AMS耐受人群低。当外界氧气浓度出现小幅降低,但远不足以危及生命时,便极易被AMS敏感人群感知,对氧气浓度降低的威胁做出错误判断,诱发对氧气浓度降低的过度反应,产生AMS(图1)。这一假说主要基于对高海拔产生习服的人群可以进入高海拔地区而不患AMS,专业运动员可以攀登珠穆朗玛峰,即使动脉氧分压下降至25 mmHg也不会出现AMS症状。与之相矛盾的是,AMS发生时往往具有很高的氧分压(>25 mmHg)。相关研究也表明AMS敏感人群和AMS耐受人群在应对低氧时涉

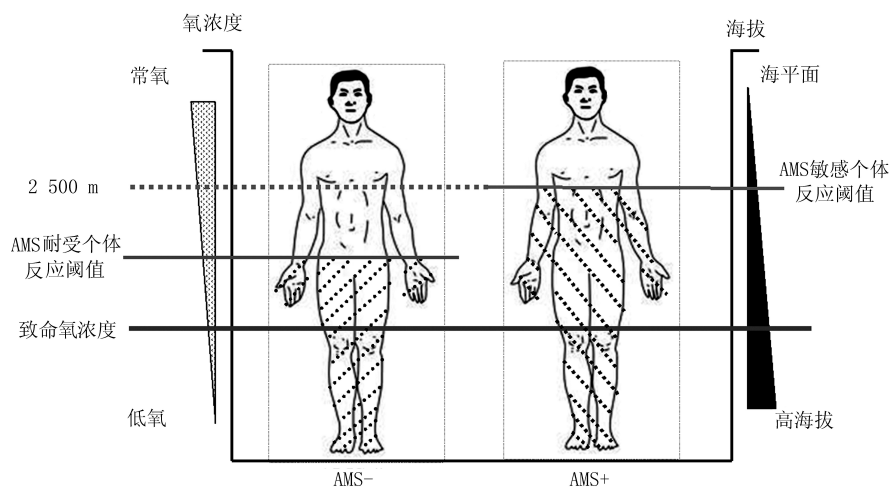


图1 AMS敏感个体与AMS耐受个体对比

注:AMS敏感个体的低氧激活氧平衡系统的阈值较AMS耐受个体低。这意味着AMS敏感个体的氧平衡系统更容易被激活,而激活的氧平衡系统有可能会诱发AMS

及不同的生物分子,说明两者具有不同的低氧应对方式^[15]。

4 AMS的防治措施

4.1 AMS的预防措施

4.1.1 阶梯上升 控制上升的速度是预防AMS的有效方法。高海拔未习服的常居平原人群进入2 500 m以上的高海拔地区时,建议每天上升300~500 m,并每隔3~4 d休息1 d。如果是首次进入高海拔地区,建议考虑阶梯上升,以有效避免AMS的发生^[1]。

4.1.2 习服训练 最近的研究表明,在进入高海拔地区前,重复暴露于低压、低氧或者在2 000 m左右的中度海拔地区适应性待6~7 d,可以有效降低AMS的患病风险,增加通气和血氧饱和度。这些习服训练应该在急进高海拔地区较近的短时间内进行,因为并不清楚习服效果可以维持多久^[1]。

4.1.3 乙酰唑胺 大量研究表明乙酰唑胺具有显著的预防AMS的作用。一般认为,125 mg/次,bid,便可有效预防AMS^[21]。当个体AMS发生率评估为高风险时,可以250 mg/次,每天服用2~3次。儿童用量为每次2.5 mg/kg(最多不超过125 mg/次),q12 h^[22]。乙酰唑胺应在开始急进高海拔地区前1 d服用,并在到达目的地或在攀登2 d后停止服药^[1]。

4.1.4 地塞米松 研究表明地塞米松可以有效预防AMS。成人推荐剂量为q6 h,2 mg/次,或q12 h,4 mg/次。在AMS发生率评估为高风险时,可以服用较大的剂量(4 mg/次,4次/d)^[23]。例如军事或搜寻救援行动中需要快速上升至海拔高度超过3 500 m的情况。其他情况下不建议服用较大剂量的地塞米松。鉴于地塞米松的毒副作用,应用地塞米松预防AMS仅限于有明确指征的人群,并且服药不可超过7 d。需要特别注意的是,由于地塞米松会对儿童产生极大的毒副作用,因此不适用于儿童的AMS预防^[22]。

4.1.5 布洛芬 临床试验表明,相对于安慰剂来说,布洛芬(600 mg/次,tid)可以有效预防AMS的发生^[24]。然而针对布洛芬预防AMS效果的研究还相对较少,目前也未发现布洛芬具有增加通气和血氧饱和度,继而促进高海拔习服的作用。因此,在使用布洛芬预防AMS时还需谨慎。

4.2 AMS的治疗措施

4.2.1 下送 条件允许的情况下,下送患者是最好的治疗AMS的措施^[1]。一般情况下,将患者下送

300~500 m便可以消除AMS症状。但个体的身体状况不同,故应以降至AMS症状消失的海拔高度为原则。

4.2.2 吸氧 当条件不允许将患者下送时,可以对患者进行吸氧处理。吸氧的速率一般控制在2~4 L/min。当血氧饱和度达到90%以上时,便可起到很好的治疗作用^[22]。

4.2.3 便携式高压舱 便携式高压舱对较严重的AMS患者具有很好的治疗效果^[26]。但高压舱很难用于合并幽闭恐惧症的AMS患者以及发生呕吐的AMS患者。当将患者从高压舱中移出时,症状可能复发。高压舱治疗并不能取代下送,当条件允许时,还是应当及时将患者下送^[22]。

4.2.4 地塞米松 该药具有显著的治疗AMS的效果^[27]。成人推荐剂量为首次剂量8 mg(静脉注射或肌肉注射,或口服),随后4 mg/次,q6 h,直至症状消失。儿童推荐剂量为每次0.15 mg/kg,q6 h。需要注意的是,地塞米松并没有促进高海拔习服的作用,因此症状完全消失前,不可继续上升到更高的海拔地区^[22]。

4.2.5 乙酰唑胺 虽然用乙酰唑胺治疗AMS的研究仅有一项,但却表明乙酰唑胺具有良好的治疗效果^[27]。成人推荐剂量为250 mg/次,bid。儿童推荐剂量为每次2.5 mg/kg(最多不超过250 mg),bid。鉴于有关乙酰唑胺治疗AMS的研究较少,未来还需要大量研究来确证乙酰唑胺在治疗AMS中的作用^[29]。

5 总结与展望

由于目前对AMS的认识还不够深入,对AMS的防治措施仍非常有限。本文综述了有关AMS的诊断、危险因素、病理机制和防治措施等方面的研究。目前AMS的研究还存在一定局限性,成为今后高原医学研究需要努力的方向。首先,由于AMS的症状多为主诉,因此目前还没有动物模型,这对深入研究AMS的病理和分子机制带来了不利影响。其次,AMS的诊断依靠患者主诉,诊断标准不够特异和准确,有时很难将AMS与其他疾病相区分。再次,目前AMS的防治措施较为匮乏,主要依靠渐进上升、患者下送、吸氧、口服乙酰唑胺和地塞米松等措施。

【参考文献】

- [1] Bartsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses[J]. N Engl J Med, 2013, 368(24): 2294-2302.

- [2] Gonggalanzi, Labasangzhu, Nafstad P, *et al.* Acute mountain sickness among tourists visiting the high-altitude city of Lhasa at 3658 m above sea level: a cross-sectional study[J]. *Arch Public Health*, 2016, 74(1): 1-7.
- [3] Fruhauf A, Burtscher M, Pocecco E, *et al.* Subjective assessment of acute mountain sickness: investigating the relationship between the Lake Louise Self-Report, a visual analogue scale and psychological well-being scales[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1646.
- [4] Wu J, Chen Y, Luo Y. Evaluation of the visual analog score (VAS) to assess acute mountain sickness (AMS) in a hypobaric chamber[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113376.
- [5] Fiore DC, Hall S, Shoja P. Altitude illness: risk factors, prevention, presentation, and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 82(9): 1103-1110.
- [6] Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, *et al.* Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(2): 192-198.
- [7] DiPasquale DM, Muza SR, Gunn AM, *et al.* Evidence for cerebral edema, cerebral perfusion, and intracranial pressure elevations in acute mountain sickness[J]. *Brain Behav*, 2016, 6(3): e00437.
- [8] Fischer R, Vollmar C, Thiere M, *et al.* No evidence of cerebral oedema in severe acute mountain sickness[J]. *Cephalalgia*, 2004, 24(1): 66-71.
- [9] Bailey DM, Roukens R, Knauth M, *et al.* Free radical-mediated damage to barrier function is not associated with altered brain morphology in high-altitude headache[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(1): 99-111.
- [10] Dubowitz DJ, Dyer EA, Theilmann RJ, *et al.* Early brain swelling in acute hypoxia[J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107(1): 244-252.
- [11] Mairer K, Gobel M, Defrancesco M, *et al.* MRI evidence: acute mountain sickness is not associated with cerebral edema formation during simulated high altitude[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50334.
- [12] Wilson MH, Milledge J. Direct measurement of intracranial pressure at high altitude and correlation of ventricular size with acute mountain sickness: Brian Cummins' results from the 1985 Kishwar expedition[J]. *Neurosurgery*, 2008, 63(5): 970-974; discussion 974-975.
- [13] Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(2): 107-114.
- [14] Van Osta A, Moraine JJ, Melot C, *et al.* Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects[J]. *Stroke*, 2005, 36(3): 557-560.
- [15] Julian CG, Subudhi AW, Hill RC, *et al.* Exploratory proteomic analysis of hypobaric hypoxia and acute mountain sickness in humans[J]. *J Appl Physiol*, 2014, 116(7): 937-944.
- [16] Lopez JI, Holdridge A, Mendizabal JE. Altitude headache[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2013, 17(12): 383.
- [17] Wilson MH, Davagnanam I, Holland G, *et al.* Cerebral venous system and anatomical predisposition to high-altitude headache[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73(3): 381-389.
- [18] Wilson MH, Imray CH, Hargens AR. The headache of high altitude and microgravity—similarities with clinical syndromes of cerebral venous hypertension[J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(4): 379-386.
- [19] Lu H, Wang R, Xiong J, *et al.* In search for better pharmacological prophylaxis for acute mountain sickness: looking in other directions[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 214(1): 51-62.
- [20] Schumacker PT. Lung cell hypoxia: role of mitochondrial reactive oxygen species signaling in triggering responses[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(6): 477-484.
- [21] Kayser B, Dumont L, Lysakowski C, *et al.* Reappraisal of acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *High Alt Med Biol*, 2012, 13(2): 82-92.
- [22] Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, *et al.* Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update[J]. *Wilderness Environ Med*, 2014, 25(4 Suppl): S4-14.
- [23] Tang E, Chen Y, Luo Y. Dexamethasone for the prevention of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(2): 133-138.
- [24] Pandit A, Karmacharya P, Pathak R, *et al.* Efficacy of NSAIDs for the prevention of acute mountain sickness: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2014, 4(4).
- [25] Lipman GS, Kanaan NC. Ibuprofen for prevention of acute mountain sickness: is bigger really better [J]. *Wilderness Environ Med*, 2013, 24(2): 177-178.
- [26] Sun L, Ding MJ, Cai TC, *et al.* Development and preliminary test of a new plateau hyperbaric chamber[J]. *Am J Emerg Med*, 2015, 33(10): 1497-1500.
- [27] Shah NM, Hussain S, Cooke M, *et al.* Wilderness medicine at high altitude: recent developments in the field[J]. *OAJSM*, 2015, 6: 319-328.
- [28] Grissom CK, Roach RC, Sarnquist FH, *et al.* Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: Clinical efficacy and effect on gas exchange[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 116(6): 461-465.
- [29] Swenson ER. Pharmacology of acute mountain sickness: Old drugs and newer thinking[J]. *J Appl Physiol*, 2016, 120(2): 204-215.

[收稿日期] 2016-08-30 [修回日期] 2016-11-07
[本文编辑] 李睿旻