

# 高原肺水肿发生机制与临床转化的现状与展望

高文祥<sup>1,2,3</sup>, 吴刚<sup>1,2,3</sup>, 徐立聪<sup>2,3,4</sup>, 高钰琪<sup>1,2,3\*</sup>

- (1.陆军军医大学高原军事医学系高原特需药品与器材研究室, 重庆 400038;  
2.极端环境医学教育部重点实验室, 重庆 400038;  
3.军队高原医学重点实验室, 重庆 400038;  
4.温州医科大学低氧医学研究所, 浙江 温州 325035)

**【摘要】**高原肺水肿 (High Altitude Pulmonary Edema, HAPE) 是一种高原特发性非心源性肺水肿, 病情重, 病死率高。目前认为HAPE的发生机制主要为低氧性肺动脉压力过度增高、肺血管通透性增高、肺水清除障碍、液体贮留及体液转运失调。本文综述了HAPE发生机制的研究进展, 以及针对其关键环节防治HAPE的临床转化现状与前景, 为寻找HAPE防治新措施提供参考。

**【关键词】**高原肺水肿; 发生机制; 临床转化

中图分类号: R563.9, R363.2+1, R-1 文献标识码: A 文章编号: 2096-8965(2021)02-0001-07

## Mechanisms and clinical translation of high altitude pulmonary edema: current status and future prospects

Gao Wenxiang<sup>1,2,3</sup>, Wu Gang<sup>1,2,3</sup>, Xu Licong<sup>2,3,4</sup>, Gao Yuqi<sup>1,2,3\*</sup>

- (1.College of High Altitude Military Medicine, Institute of Medicine and Hygienic Equipment for High Altitude Region, Army Medical University, Chongqing 400038, China;  
2.Key Laboratory of Extreme Environmental Medicine, Ministry of Education of China, Chongqing 400038, China;  
3.Key Laboratory of High Altitude Medicine, PLA, Chongqing 400038, China;  
4.Institute of Hypoxia Medicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, Zhejiang, China)

**【Abstract】** High altitude pulmonary edema (HAPE) is a form of life-threatening high altitude idiopathy. This non-cardiogenic pulmonary edema is a serious illness with high risk of morbidity. The mechanisms of HAPE mostly proposed so far in literature include exaggerated hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) and excessively increased capillary pressure, pulmonary capillary leak, disturbed alveolar fluid clearance, and liquid retention and body fluid imbalance. In this review, we described the advances in HAPE mechanisms and in the clinical translation of therapeutics targeting the central links of HAPE pathophysiology. We also provided views on the future prospects for the pharmacological management of HAPE, which should inspire high altitude medical researchers to find new measures to prevent and treat HAPE.

**【Keywords】** High altitude pulmonary edema; Mechanism; Clinical translation

高原肺水肿 (High Altitude Pulmonary Edema, HAPE) 是一种高原特发性非心源性肺水肿, 临床主要表现为呼吸困难、咳嗽、咳粉红色或白色泡沫痰和紫绀等, 肺部听诊有湿啰音。随着高原地区旅游事业的兴旺, 以及社会发展和军事行动的需要, 越来越多的平原人采用飞机等交通方式快速进入海拔 2 500 米以上高原, 少数人可因习服不良在进入高原后数小时或数天内发生 HAPE。HAPE 发病迅猛, 救治不及时会导致死亡率升高, 是高原病致死的最常见原因。虽然自 1898 年报道第一例 HAPE 病例以来, 人们围绕 HAPE 发生机制和防治措施进行了广泛研究, 但至今其发生机制仍不十分明确, 防治措施也缺乏特异性和针对性。目前关于 HAPE 发生机制的观点包括: 低氧性肺动脉压力过度增高; 肺血管通透性增高; 肺水清除障碍; 液体贮留及体液转运失调等全身性因素。本文对 HAPE 发生机制的研究进展, 以及相关研究成果在临床 HAPE 防治中的转化应用现状进行综述, 为寻找 HAPE 防治新措施提供参考。

## 1 低氧性肺动脉压力过度增高

高原低张性低氧是 HAPE 发生的根本原因。平原人快速进入海拔 2 500 米以上高原后, 高原低氧环境无论在何地均可能导致 HAPE 发病。HAPE 的发生与海拔高度密切相关, 其发病率随海拔高度升高而显著增加。例如, 在海拔 3 000~3 900 米地区, HAPE 发病率为 0.00%~1.61% 不等, 而在海拔 4 520 米地区可高达 6.66%<sup>[1]</sup>。急性低氧时肺血管可发生收缩, 称为低氧肺血管收缩反应 (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, HPV), 严重的 HPV 导致肺动脉压力过度增高。由于肺内血管收缩程度不均一, 肺血流被挤向收缩程度较轻的血管, 肺毛细血管床因过度充盈出现“应激衰竭”(Stress Failure), 液体漏出到间质和肺泡, 导致 HAPE 的发生。

### 1.1 HAPE 肺动脉压力增高的机制

HPV 是低氧对肺血管平滑肌的直接作用。随着肺泡气氧分压和混合静脉血氧张力下降, HPV 反应随之增强。低氧时全身性神经-体液反应和局部血管活性物质失衡也在 HPV 发生中具有重要作用。

#### 1.1.1 低氧直接刺激肺血管平滑肌收缩

低氧刺激肺血管平滑肌细胞, 抑制电压依赖性钾通道, 使钙通道开放, 钙离子跨膜内流增多, 使

肺血管平滑肌细胞收缩。新近研究发现, 瞬时受体电位香草素受体 4 型通道蛋白 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4, TRPV4) 和经典瞬时受体电位通道 6 (Transient Receptor Potential Canonical 6, TRPC 6) 可能参与了这一过程<sup>[2]</sup>。虽然 HPV 反应程度较低者不易发生 HAPE, 但很多 HPV 反应程度很高者并不发生 HAPE<sup>[3]</sup>, 提示可能有其他因素在 HAPE 发生中起重要作用。

#### 1.1.2 血管活性物质失衡

调节 HPV 并参与 HAPE 发生的血管活性物质主要为内皮素 (Endothelin 1, ET-1) 和一氧化氮 (Nitric Oxide, NO)。ET-1 是内皮细胞产生的一种强力缩血管物质, 急性低氧时, 内皮细胞释放 ET-1 增多。ET-1 是调节 HPV 反应的一个重要血管活性物质, 其作用于血管平滑肌细胞 ET<sub>A</sub> 受体, 但 ET-1 在 HAPE 发生中的作用尚不明确。Sartori 等报道, HAPE 患者血浆 ET-1 水平升高, 且与肺动脉压呈线性正相关<sup>[4]</sup>; Sharma 等采用基因芯片检测发现, HAPE 患者外周血 ET<sub>A</sub> 受体基因 (Endothelin Receptor Type A, EDNRA) 和内皮素转换酶 (Endothelin Converting Enzyme 1, ECE 1) 基因表达水平显著上调<sup>[5]</sup>, 提示 ET-1 的生成增多和/或作用增强可能参与了 HAPE 的发生; 但 Droma 等人的研究结果显示, HAPE 易感者的 HPV 反应程度与血浆 ET-1 变化无显著相关性<sup>[6]</sup>, 上述结果的差异可能是由于其实验设计、检测方法的差异所致。NO 是内皮细胞产生的一种强力扩血管物质。低氧可以刺激诱导型一氧化氮合酶 (inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS) 和内皮型一氧化氮合酶 (endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS) 合成, 促进 NO 的生成和释放, 在 HPV 反应中起调节作用。HAPE 易感者急性低氧时呼出气中 NO 含量显著低于非易感者, 提示内源性 NO 生成不足及其所致 HPV 反应增强可能参与 HAPE 发生。最近关于 HAPE 易感者基因单核苷酸多态性和循环 miRNA 的研究提示, eNOS 低表达可能是易感者发生 HAPE 的一个重要环节<sup>[7, 8]</sup>。

#### 1.1.3 交感-肾上腺髓质系统兴奋

急性低氧可刺激交感神经兴奋, 释放儿茶酚胺增多, 作用于肺血管平滑肌  $\alpha$  受体, 使肺血管收缩。以往研究发现, HAPE 易感者低氧时交感神经反应性增强, 可能通过增强 HPV 反应参与 HAPE 发生。血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 是肾素-

血管紧张素系统 (Renin-Angiotensin System, RAS) 的一个缩血管物质, 在血管紧张素转换酶 (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) 的作用下生成。以往研究发现, Ang II受体1 (Angiotensin II Type 1 Receptor, AT1R) 基因多态性与HAPE易感性显著相关, 提示Ang II可能通过调节HPV反应参与HAPE发生。但最近围绕HAPE易感者的ACE基因多态性进行了较多研究, 其结果表明两者之间无显著性相关<sup>[9]</sup>。

## 1.2 HAPE肺动脉压力过度增高的防治现状与前景

目前临床上HAPE的防治还是主要基于毛细血管“应激衰竭”机制, 缓解低氧状况和降低肺动脉压是其首要的防治措施。

### 1.2.1 吸氧和转运至低海拔地区

目前, 临床上改善低氧状况, 消除HAPE病因, 最直接有效的措施就是吸氧。一般采用4~8 L/min低流量持续吸氧; 严重者可予以10 L/min高流量持续吸氧。有研究报道, 在常规吸氧和药物治疗的基础上, 联合高压氧治疗可能缩短患者住院时间, 但该研究纳入病例数较低, 尚需进一步增加病例数以验证<sup>[10]</sup>。有条件时可将患者及时转送至低海拔地区, 但在转运过程中应持续吸氧并避免劳累, 否则可能会加重病情。

### 1.2.2 吸入NO气体

NO是一种强力的扩血管小分子物质, 吸入NO气体可降低HAPE易感者HPV反应, 改善肺通气血流比。HAPE患者吸入15 ppm NO气体, 其肺动脉压立即降低11 mmHg, 伴有动脉血氧分压、氧含量和氧饱和度轻微升高; 吸氧时同时吸入NO气体也可显著增强吸氧的效果。在吸氧、地塞米松等常规治疗基础上, 辅以NO气体吸入, 其疗效也优于单纯常规治疗。但吸入NO气体只适宜作为辅助治疗方法, 不能取代吸氧治疗等常规治疗方法。

### 1.2.3 氨茶碱

氨茶碱是茶碱和乙二胺的复盐, 其中茶碱起主要药理作用, 可以舒张肺血管和支气管平滑肌, 改善肺通气的同时降低肺动脉压, 是治疗HAPE的常规药物。其不仅可以降低肺动脉平均压和肺血管阻力, 还可以提高心输出量、动脉血氧分压和氧饱和度, 而体循环平均压和心率无显著改变<sup>[11]</sup>, 疗效优于硝苯地平。

### 1.2.4 降低肺动脉压的药物

硝苯地平 (Nifedipine) 是一种二氢吡啶类钙

拮抗剂, 其降低肺动脉压的作用缓慢平稳, 对体循环的影响也较小, 受到较多青睐。不过, 有研究表明, 吸氧联用硝苯地平治疗HAPE的疗效与单纯吸氧相比无显著性差异<sup>[12, 13]</sup>, 且在降低肺动脉压的同时仍然会小幅降低体循环压力, 因此, 其在HAPE治疗中的应用值得进一步研究。磷酸二酯酶5 (Phosphodiesterase Type 5, PDE5) 能够调节肺部血管平滑肌的收缩力, 而磷酸二酯酶5抑制剂 (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors, PDE5Is), 如西地那非 (Sildenafil) 和他达那非 (Tadalafil), 可以提高平滑肌细胞内cGMP水平, 舒张肺动脉和肺静脉, 降低肺动脉压。对于曾患HAPE的易感者观察发现, 采用他达那非预防HAPE, 可使其发病率降低64%; 西地那非则可用于治疗HAPE, 但两者都可能加重急性轻症高原病<sup>[14]</sup>。ACE抑制剂可以通过阻断肾素-血管紧张素系统, 减轻HPV, 降低肺动脉压。有报道认为卡托普利治疗HAPE安全有效, 适用于血压正常或偏高者; 但我们曾采用右心漂浮导管检测, 发现卡托普利用药后HAPE患者肺动脉压无显著改变, 反而是体循环平均压显著降低。因此, 目前ACE抑制剂并未作为HAPE治疗常规用药。波生坦是一种双重内皮素受体拮抗剂, 与内皮素竞争性结合ET<sub>A</sub>和ET<sub>B</sub>受体, 常用于治疗肺动脉高压。动物实验表明, 波生坦还可以增加肺内NOS和NO水平, 进一步促进肺血管舒张。该药虽被尝试用作HAPE治疗药物<sup>[15]</sup>, 但目前尚无治疗HAPE的临床报道。ET<sub>A</sub>拮抗剂西他生坦 (Sitaxentan)、安贝生坦 (Ambrisentan)、马西替坦 (Macitentan) 具有降低肺动脉压, 改善肺部气体交换的作用, 也可能成为HAPE防治的新选择<sup>[16]</sup>。

## 2 肺血管通透性增高

对于HAPE患者的尸检发现, 肺泡腔透明膜形成, 肺泡腔和间质内大量炎细胞浸润。对于HAPE患者肺泡灌洗液 (Bronchoalveolar Lavage Fluid, BALF) 分析也发现, 其中蛋白、红细胞、炎细胞均较高, 提示肺泡-毛细血管膜通透性增高。

### 2.1 HAPE肺血管通透性增高发生机制

HAPE患者的某些临床表现用毛细血管“应激衰竭”和漏出性肺水肿并不能完全解释, 例如, HAPE患者常出现体温升高、外周血白细胞计数和分类异常的表现; 降低肺动脉压药物对于一些重症HAPE患者疗效未达预期等。炎症反应在HAPE发

生中的作用开始逐渐受到重视。近来研究发现, 血管内皮细胞生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)可能是参与HAPE肺血管通透性增高的一个重要活性分子。

### 2.1.1 炎性损伤

Ran等比较了发病初期和康复期HAPE患者, 发现在发病初期, 其血浆肿瘤坏死因子(Tumour Necrosis Factor  $\alpha$ , TNF  $\alpha$ )和白介素6(Interleukin 6, IL-6)均显著高于康复期<sup>[17]</sup>; 基因芯片分析也发现, HAPE患者外周TNF  $\alpha$ 和IL-6水平显著高于健康对照。HAPE患者支气管肺泡灌洗液BALF巨噬细胞和中性粒细胞数量、以及总蛋白和白蛋白水平均显著高于健康对照, IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF $\alpha$ 等炎症介质水平显著增高, 并在康复后迅速恢复正常。上述研究结果表明, 过度炎症反应造成肺泡-毛细血管膜损伤, 通透性增高, 参与了HAPE发生的病理生理过程。有研究者认为, 炎症反应在HAPE发生中起调控作用而非关键性的决定因素<sup>[18, 19]</sup>。不过, 最新的研究表明, 炎症反应在HAPE发生中可能起着更重要的作用。Gojkovic等采用骨髓细胞定点敲除VHL (Von Hippel-lindau Protein) 基因的方法, 使骨髓细胞低氧诱导因子1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )和低氧诱导因子2 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor 2 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$ )高表达, 结果在常氧下复制出肺组织含水量增高、炎症细胞聚集等类似HAPE的表型特征, 因此认为骨髓细胞Cxcr1、Trem、Cxcr1、Cxcl15、F2rl1、Tnfrsf1b等炎症因子高表达介导的炎症反应可能是HAPE发生的关键性启动环节<sup>[20]</sup>。我们的研究也发现, 给予动物很低剂量的脂多糖(LPS)处理, 虽可诱发一个较低水平的炎症反应, 但并不表现肺含水量升高等肺水肿的征象; 再同时进行低氧处理, 则此炎症反应显著增强, 动物也出现肺水肿; 在此过程中, Toll样受体4 (Toll Like Receptor 4, TLR4)介导的信号通路激活可能是其关键环节<sup>[21]</sup>。人群观察也发现, HAPE易感者在平原时其血液中巨噬细胞炎症蛋白1 $\alpha$  (Microphage Inflammatory Protein 1 alpha, MIP-1 $\alpha$ )和巨噬细胞趋化蛋白-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1)水平即高于HAPE不易感者; 在吸入含12%氧气的混合气体(模拟4 500米海拔高度)后, 其MIP-1 $\alpha$ 和MCP-1水平进一步升高<sup>[22]</sup>。上述结果提示, 部分人群存在较轻微的炎症反应, 进入高原低氧环境后, 这种炎症反应被进

一步放大, 损伤肺泡-毛细血管膜并使之通透性升高, 最终导致HAPE。这或许可以解释为何上呼吸道感染是HAPE的重要诱因。根据西藏和南疆不同研究报道, 大约30% HAPE患者病前患有上呼吸道感染<sup>[1]</sup>。此外, 加快进入高原的速度或提高在高原劳动强度和疲劳程度, 再加上高原地区的严寒气候条件, 可能使机体抵抗力降低, 容易发生上呼吸道感染, 从而成为HAPE发生的重要诱因。

### 2.1.2 VEGF

血管内皮细胞是维持肺泡-毛细血管膜结构完整和正常通透性的重要细胞类型。VEGF是一个HIF-1的靶基因, 低氧时其表达升高, 可作用于血管内皮细胞, 使血管通透性增高。低氧诱导表达的microRNA Mir424和Mir32可能参与低氧时HIF-1对VEGF表达和肺血管通透性调节<sup>[23]</sup>。HAPE患者血浆VEGF可溶性VEGF受体-1 (Soluble VEGF Receptor 1)水平显著高于健康对照和康复期患者<sup>[24]</sup>; 外周血白细胞VEGFA基因表达显著升高<sup>[25]</sup>, 提示VEGF可能参与HAPE发生。

## 2.2 HAPE肺血管通透性增高防治的现状与前景

肺血管-毛细细胞血管膜通透性增高可能是HAPE发展过程中的重要维持因素, 减轻局部炎症反应, 促进肺血管-毛细细胞血管膜功能恢复是HAPE防治的重要措施。

### 2.2.1 抗炎治疗

糖皮质激素类药物是HAPE治疗的常规用药。地塞米松可以显著减轻肺组织炎症反应和水肿, 降低肺微血管通透性, 改善肺部气体交换。但因其副作用明显, 一般用于重症HAPE患者。布地奈德是一种局部抗炎的糖皮质激素类药物, 对急性轻型高原病可能具有预防作用<sup>[26]</sup>。赵桂东等认为, 布地奈德吸入结合高压氧治疗HAPE效果确切<sup>[27]</sup>, 其作用机制可能不是通过减轻HPV、降低肺动脉压来达到的<sup>[28]</sup>。不过, 该研究未设置安慰剂或阴性对照, 其确切疗效还需要进行更多设计严谨的临床实验予以验证。

### 2.2.2 抗感染治疗

抗感染物并非防治HAPE的常规用药, 但由于上呼吸道感染是HAPE发生的重要诱因, 合并感染时需要采用抗感染治疗。有调查发现, 在西藏地区某三级甲等医院, HAPE患者最常使用的抗感染药物前三位为左氧氟沙星、头孢噻肟钠和头孢曲松钠<sup>[29]</sup>。不过, 目前缺乏对于抗感染药物在HAPE防

治中的作用和机制的系统评价, 相关研究可能有助于进一步阐明HAPE的发生机制。

### 3 肺水清除障碍

生理状态下, 机体可以通过多种离子通道, 如钠离子通道、钠-钾-ATP酶, 以及水通道蛋白(Aquaporin, AQP)等, 来清除肺泡内液体, 维持肺内液体的平衡。以往发现, 采用siRNA敲减大鼠上皮细胞钠离子通道(Epithelium Na<sup>+</sup> Channel, ENaC)  $\alpha$ 亚基, 其肺水清除能力显著降低; AQP5蛋白基因敲除动物在低氧时肺水清除障碍, 肺泡液体积聚增多, 提示肺水清除障碍可能参与HAPE发生。不过, 目前尚无直接证据表明HAPE患者是否确实存在肺水清除障碍。

#### 3.1 HAPE肺水清除障碍发生机制

##### 3.1.1 ENaC功能障碍

肺泡内大约40%~60%的液体由ENaC负责清除, 完全敲除ENaC基因的小鼠出生后会因为肺水清除障碍而迅速死亡。采用转基因技术部分恢复ENaC基因表达和肺水清除功能后, 低氧72 h小鼠出现明显的肺水肿表现, 提示肺泡液体清除障碍可能是HAPE发生因素之一。然而, 由于伦理和技术问题, 无法在人体直接检测ENaC表达水平和功能及活性。动物实验表明, 鼻电位差异(Nasal Potential Difference, NPD)与肺水清除率呈线性正相关, 因此有人采用检测NPD来反映ENaC肺水清除能力, 发现HAPE易感者NPD显著低于非易感者<sup>[30]</sup>。HAPE易感者NPD或是ENaC功能降低的机制不清楚。体外实验结果提示, 肺泡上皮细胞ENaC活性和蛋白表达可能受HIF-1和HIF-2调控<sup>[31]</sup>; 部分HAPE非易感者肺动脉压升高非常显著, 但NPD并未相应升高, 目前也尚无HAPE易感者相关离子通道出现遗传性改变的报道。因此, ENaC功能障碍在HAPE发生中的作用及机制尚需进一步实验加以阐明。

##### 3.1.2 AQPs表达降低

AQPs是细胞膜上的一组水选择性通道蛋白。与肺损伤相关的主要为AQP1和AQP5, 其中AQP1主要表达于肺微血管内皮细胞, 而AQP5主要表达于I型肺泡上皮细胞。动物实验表明, 低氧时肺含水量增加, 伴随肺组织AQP1和AQP5蛋白表达降低<sup>[32]</sup>, 结合上述AQP5基因敲除动物实验, 提示低氧AQPs表达降低, 可能参与肺水清除障碍和

HAPE发生。不过, 虽然存在低氧时AQPs表达降低和肺水交换异常, 大多数快速进入高原人群却并未发生HAPE, AQPs介导的肺水清除障碍并非HAPE发生的关键因素。

##### 3.1.3 钠-钾-ATP酶(Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase)活性降低

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase通过影响Na<sup>+</sup>的主动转运在肺泡液清除过程中发挥重要作用。研究表明, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase被泛素化清除增多, 可导致肺泡上皮屏障功能和肺泡液体清除障碍, 肺泡液含量随肺组织Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase的表达水平降低而增加<sup>[33]</sup>。缺氧时, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase可被内吞和降解, 导致其功能下降, 肺水清除受损, 但其在HAPE发生中的作用及机制尚未见报道。

#### 3.2 HAPE肺水清除障碍防治的现状与前景

索那地特(Solnatide)是一种类似TNF凝集素样结构域的多肽, 它可以直接结合于EnaC  $\alpha$ 亚基, 增强其钠水清除功能。有研究表明, 索地那特可以保护肺的气-血屏障功能, 对于HAPE模型动物具有保护作用<sup>[34]</sup>。该药物采用吸入给药, 作用快速且安全性较高, 有望成为一种防治HAPE的新方法。丹参酮IIA磺酸钠可上调Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase, 促进肺泡液体吸收, 改善海水吸入引起的急性肺水肿, 但是丹参酮IIA磺酸钠是否可以防治HAPE有待进一步研究。

## 4 液体贮留

高原低氧是一个全身性的反应, 体内外液体交换失衡、酸碱平衡和电解质代谢紊乱可能加重肺部液体转运失衡, 导致HAPE发生。

#### 4.1 HAPE液体贮留的发生机制

HAPE患者体液转运失调可能主要与低氧时交感神经兴奋性增强, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强有关。HAPE患者血浆心钠素和抗利尿激素增加、钠离子浓度降低, 也可能参与其体液转运失衡的发生。

#### 4.2 HAPE液体贮留防治的现状与前景

采用利尿剂降低血容量, 有利于减轻肺循环阻力, 降低肺动脉压。对于合并高原脑水肿的HAPE患者, 一定要先利尿再脱水。应用利尿剂时应注意观察患者血容量和电解质平衡。呋塞米是一种高效利尿剂, 是治疗HAPE的常规用药。关于西藏地区某三级甲等医院HAPE患者用药情况调查表明, 呋塞米是使用最多的一种药物, 人次占比高达95.8%。

乙酰唑胺是一种碳酸酐酶抑制剂, 是国外常用于防治急性轻型高原病药物。由于其可以抑制炎症反应, 降低肺动脉压<sup>[35]</sup>, 因此可能也可用于HAPE防治, 但目前尚缺乏其对于HAPE疗效的系统研究。

## 5 HIF-1低氧信号感知与HAPE

HIF-1是调控急性低氧基因表达改变的一个关键转录因子, 普遍存在于机体各组织细胞中, 影响机体对于低氧环境的习服过程。HAPE易感者常氧下HIF-1 $\alpha$ 水平即显著升高<sup>[36]</sup>, 表明HIF-1可能调控其靶基因表达, 如ET-1、NOS、VEGF等, 参与HAPE发生。VHL基因定点敲除动物在常氧下表现出肺组织含水量增高、炎症细胞聚集等表现, 表明骨髓细胞HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 高表达可能在HAPE中具有重要作用<sup>[20]</sup>。不过, 该研究采用VHL基因敲除动物, 其骨髓细胞HIFs水平升高是一个长期的过程。因此, HIFs在HAPE急性炎症反应中的作用还需进一步明确。我们最近的研究发现, HIF-1可以通过抑制低氧时TLR4信号通路激活增强的过程, 在HAPE发生中起保护作用<sup>[21]</sup>。HIFs一直是低氧研究的一个热点问题, HIFs激动剂目前开始逐渐进入临床, 可用于缺血缺氧<sup>[37, 38]</sup>和炎症免疫<sup>[39, 40]</sup>相关疾病治疗, 通过调控HIFs表达防治HAPE可能为其临床防治提供新的思路和线索<sup>[41]</sup>。

## 6 展望

高原低压低氧是导致HAPE发生的根本原因, 解除病因、改善机体氧供是防治HAPE的首要措施。虽然一直以来, HPV和肺动脉压升高被认为是HAPE发生的关键环节, 但降低肺动脉压的药物对于HAPE防治效果一直未达预期, 且往往伴随引起体循环压力降低等副作用。寻找和开发选择性降低肺动脉压的新型降肺动脉压药物成为必然趋势, 其中, PDE5抑制剂和ET受体拮抗剂是目前主要的研究方向。不过, 虽然肺动脉压过度增高可能是HAPE发生的始动环节, 一旦发生肺泡-毛细血管膜破坏、通透性增高, 单靠降低肺动脉压可能难以逆转HAPE病理生理过程。随着对于HAPE研究的不断深入, 人们逐渐开始重视炎症损伤和肺水清除障碍在其发生机制中的作用, 糖皮质激素用于重症HAPE患者救治逐渐成为共识。抗感染药物和其他一些新型药物, 如TNF凝集素样结构域的多肽等在HAPE防治中的作用, 还需要进一步设计实验系

统验证。近来研究表明, HIFs在HAPE发生中可能具有重要作用, 靶向HIFs进行HAPE防治可能成为高原医学研究的一个新方向。

## 参考文献

- [1] 高钰琪. 高原军事医学[M]. 重庆: 重庆出版社, 2005.
- [2] KHAN M, KHAN M, BORDES S, et al. Physiology, pulmonary vasoconstriction, in StatPearls [M]. StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL), 2020, 1: 1-25.
- [3] DEHNERT C, MERELLES D, GREINER S, et al. Exaggerated hypoxic pulmonary vasoconstriction without susceptibility to high altitude pulmonary edema[J]. High Alt Med Biol, 2015, 16(1): 11-17.
- [4] SARTORI C, VOLLENWEIDER L, LÖFFLER B M, et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema[J]. Circulation, 1999, 99(20): 2665-2668.
- [5] SHARMA M, SINGH S B, SARKAR S. Genome wide expression analysis suggests perturbation of vascular homeostasis during high altitude pulmonary edema[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85902.
- [6] DROMA Y, GE R L, TANAKA M, et al. Acute hypoxic pulmonary vascular response does not accompany plasma endothelin-1 elevation in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema[J]. Intern Med, 1996, 35(4): 257-260.
- [7] ALAM P, AGARWAL G, KUMAR R, et al. Susceptibility to high-altitude pulmonary edema is associated with circulating miRNA levels under hypobaric hypoxia conditions[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2020, 319(2): L360-L368.
- [8] KANIPAKAM H, SHARMA K, THINLAS T, et al. Structural and functional alterations of nitric oxide synthase 3 due to missense variants associate with high-altitude pulmonary edema through dynamic study[J]. J Biomol Struct Dyn, 2021, 39(1): 294-309.
- [9] ZHENG Y, HUANG J. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and high-altitude pulmonary edema: an updated meta-analysis[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2020, 21(1): 1470320319 900039.
- [10] 徐崇. 高海拔地区高压氧联合药物治疗急性高原肺水肿的临床效果分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16(32): 17-18.
- [11] 曹富丽, 蒋鲜, 杨再兴, 等. 氨茶碱联合强的松预防急性高原病的临床疗效评估[J]. 中国药业, 2016, 25(13):

- 13-16.
- [12] DESHWAL R, IQBAL M, BASNET S. Nifedipine for the treatment of high altitude pulmonary edema[J]. Wilderness Environ Med, 2012, 23(1): 7-10.
- [13] YANAMANDRA U, NAIR V, SINGH S, et al. Managing high-altitude pulmonary edema with oxygen alone: results of a randomized controlled trial[J]. High Alt Med Biol, 2016, 17(4): 294-299.
- [14] MAGGIORINI M. Prevention and treatment of high-altitude pulmonary edema[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(6): 500-506.
- [15] 刘可欣, 黄学文, 徐福春, 等. 高原肺水肿治疗药物的超适应证用药现状分析[J]. 中国药房, 2018, 29(7): 995-998.
- [16] JOYCE K E, LUCAS S J E, IMRAY C H E, et al. Advances in the available non-biological pharmacotherapy prevention and treatment of acute mountain sickness and high altitude cerebral and pulmonary oedema[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(17): 1891-1902.
- [17] RAN Y H, ZHANG D X, XIAO Z H, et al. [Changes of VEGF, TNF-alpha, IL-6 and NO in serum of patients with HAPE][J]. Zhong Guo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi, 2011, 27(2): 201-203.
- [18] HILTY M P, ZÜGEL S, SCHOEB M, et al. Soluble urokinase-type plasminogen activator receptor plasma concentration may predict susceptibility to high altitude pulmonary edema[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 1942460.
- [19] SHARMA KANDEL R, MISHRA R, GAUTAM J, et al. Patchy vasoconstriction versus inflammation: a debate in the pathogenesis of high altitude pulmonary edema[J]. Cureus, 2020, 12(9): e10371.
- [20] GOJKOVIC M, DARMASAPUTRA G S, VELIÇA P, et al. Deregulated hypoxic response in myeloid cells: a model for high-altitude pulmonary oedema (HAPE) [J]. Acta Physiol (Oxf), 2020, 229(2): e13461.
- [21] WU G, XU G, CHEN D W, et al. Hypoxia exacerbates inflammatory acute lung injury via the toll-like receptor 4 signaling pathway[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1667.
- [22] MISHRA K P, SHARMA N, SOREE P, et al. Hypoxia-induced inflammatory chemokines in subjects with a history of high-altitude pulmonary edema[J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(1): 81-86.
- [23] TSAI S H, HUANG P H, TSAI H Y, et al. Roles of the hypoximimic microRNA-424/322 in acute hypoxia and hypoxia-induced pulmonary vascular leakage[J]. Faseb J, 2019, 33(11): 12565-12575.
- [24] ZHANG S K, LIU J L, JIANG D M, et al. The plasma level changes of VEGF and soluble VEGF receptor-1 are associated with high-altitude pulmonary edema[J]. J Med Invest, 2018, 65(1.2): 64-68.
- [25] YUHONG L, TANA W, ZHENGZHONG B, et al. Transcriptomic profiling reveals gene expression kinetics in patients with hypoxia and high altitude pulmonary edema[J]. Gene, 2018, 651: 200-205.
- [26] NIETO ESTRADA V H, MOLANO FRANCO D, MEDINA R D, et al. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6(6): CD009761.
- [27] 赵桂东, 李燕. 高压氧舱结合布地奈德混悬液雾化吸入治疗急性高原肺水肿临床疗效观察[J]. 青海医药杂志, 2019, 49(11): 69-70.
- [28] BERGER M M, MACHOLZ F, SCHMIDT P, et al. Inhaled budesonide does not affect hypoxic pulmonary vasoconstriction at 4559 meters of altitude[J]. High Alt Med Biol, 2018, 19(1): 52-59.
- [29] 刘可欣, 张勇仓, 郭桅, 等. 西藏自治区某医院高原肺水肿住院患者治疗药物结构分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(14): 1499-1502.
- [30] EGLI M, DUPLAIN H, LEPORI M, et al. Defective respiratory amiloride-sensitive sodium transport predisposes to pulmonary oedema and delays its resolution in mice[J]. J Physiol, 2004, 560 (Pt 3): 857-865.
- [31] BALOGLU E, NONNENMACHER G, SELENINOVA A, et al. The role of hypoxia-induced modulation of alveolar epithelial Na(+)- transport in hypoxemia at high altitude[J]. Pulm Circ, 2020, 10 (1 Suppl): 50-58.
- [32] TAN J W, GAO C J, WANG C, et al. Expression of aquaporin-1 and aquaporin-5 in a rat model of high-altitude pulmonary edema and the effect of hyperbaric oxygen exposure[J]. Dose Response, 2020, 18(4): 155932-5820970821.
- [33] HAI FENG Z, GUO G, JING L, et al. Influence of alveolar fluid on aquaporins and Na+/K+-ATPase and its possible theoretical or clinical significance[J]. Am J Perinatol, 2021.
- [34] ZHOU Q Q, WANG D, LIU Y S, et al. Solnatide demonstrates profound therapeutic activity in a rat model of pulmonary edema induced by acute hypobaric hypoxia and exercise[J]. Chest, 2017, 151(3): 658-667.
- [35] HUDALLA H, MICHAEL Z, CHRISTODOULOU N, et al. Carbonic anhydrase inhibition ameliorates inflammation and experimental pulmonary hypertension[J]. Am J

- FGFR2 in adult mice promotes bone formation after bone marrow ablation[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(11): 2194-2206.
- [15] WU S S, LI Q C, YIN C Q, et al. Advances in CRISPR/Cas-based gene therapy in human genetic diseases[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4374-4382.
- [16] OU Z H, NIU X H, HE W Y, et al. The combination of CRISPR/Cas9 and iPSC technologies in the gene therapy of human  $\beta$ -thalassemia in mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(32463): 1-13.
- [17] SHIMO T, HOSOKI K, NAKATSUJI Y, et al. A novel human muscle cell model of duchenne muscular dystrophy created by CRISPR/Cas9 and evaluation of antisense-mediated exon skipping[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(3): 365-375.
- [18] RUAN G X, BARRY E, YU D, et al. CRISPR/Cas9-mediated genome editing as a therapeutic approach for leber congenital amaurosis 10[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(2): 331-341.
- [19] GUAN Y, MA Y, LI Q, et al. CRISPR/Cas9-mediated somatic correction of a novel coagulator factor IX gene mutation ameliorates hemophilia in mouse[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(5): 477-488.
- [20] LUO F, XIE Y, WANG Z, et al. Adeno-associated virus-mediated RNAi against mutant alleles attenuates abnormal calvarial phenotypes in an Apert syndrome mouse model[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 13: 291-302.
- [21] HEUZÉ Y, SINGH Y, BASILICO C, et al. Morphological comparison of the craniofacial phenotypes of mouse models expressing the Apert FGFR2 S252W mutation in neural crest- or mesoderm-derived tissues[J]. *Bone*, 2014, 63: 101-109.
- [22] LUO F T, XIE Y L, XU W, et al. Deformed skull morphology is caused by the combined effects of the maldevelopment of calvarias, cranial base and brain in FGFR2-P253R mice mimicking human Apert syndrome[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(1): 32-45.
- [23] XU C L, RUAN M Z C, MAHAJAN V B, et al. Viral delivery systems for CRISPR[J]. *Viruses*, 2019, 11(28): 1-12.
- [24] WANG D, TAI P W L, GAO G P. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(5): 358-378.
- [25] RAN F A, CONG L, YAN W X, et al. In vivo genome editing using staphylococcus aureus Cas9[J]. *Nature*, 2015, 520(7546): 186-191.
- [26] BUCK J, GROSSEN P, CULLIS P R, et al. Lipid-based DNA therapeutics: hallmarks of non-viral gene delivery[J]. *ACS nano*, 2019, 13(4): 3754-3782.
- [27] YU M F, MA L, YUAN Y, et al. Cranial suture regeneration mitigates skull and neurocognitive defects in craniosynostosis[J]. *Cell*, 2021, 184(1): 243-256.e18.
- [收稿日期] 2020-12-13

(上接第7页)

- Respir Cell Mol Biol*, 2019, 61(4): 512-524.
- [36] SOREE P, GUPTA R K, SINGH K, et al. Raised HIF1 $\alpha$  during normoxia in high altitude pulmonary edema susceptible non-mountaineers[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26468.
- [37] ITO M, TANAKA T, ISHII T, et al. Prolyl hydroxylase inhibition protects the kidneys from ischemia via upregulation of glycogen storage[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(4): 687-701.
- [38] SAVYUK M, KRIVONOSOV M, MISHCHENKO T, et al. Neuroprotective effect of HIF prolyl hydroxylase inhibition in an in vitro hypoxia model[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(8): 662.
- [39] HAN F, WU G F, HAN S C, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) alleviates sepsis-induced acute lung injury[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 281: 103506.
- [40] ZIELNIOK K, BURDZINSKA A, KALETA B. a HIF prolyl hydroxylase inhibitor, improves immunomodulatory properties of human mesenchymal stromal cells[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2396.
- [41] 吴刚, 高文祥, 高钰琪. HIF-1: 高原肺水肿防治的新靶点[J]. *中国高原医学与生物学杂志*, 2020, 41(1): 8-10.
- [收稿日期] 2020-12-28