

高原脑血管病的研究热点及前景

■ 吴世政, 吉维忠, 才鼎

【关键词】 高原; 脑血管病; 流行病学; 发病机制; 低氧预处理

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.05.002

高原(海拔1000 m以上)占地球陆地面积的28.1%,我国是世界上高原面积最大的国家,青藏高原海拔最高,号称地球“第三极”,影响着10多个国家和20多亿人口^[1]。其独特的自然环境对人类健康的影响越来越受到国际医学界的瞩目。高原脑血管病作为严重威胁高原人群健康的疾病之一,对其特殊病因、发病机制的深入研究,有助于解决缺氧性疾病的核心问题和关键环节,对疾病的防治有着重要的指导意义^[2]。

1 高原人群及其流行病学特征

高原世居人群主要有青藏高原藏族和南美安第斯高原印第安人,分别在高原生活了约25 000年和9000年,其在长期的低氧环境生存过程中,在自然选择的作用下,发生了遗传适应变异,从人体组织解剖、生理功能都发生了一系列变化^[3],特别是缺氧最敏感的中枢神经系统改变明显,其脑血管结构、脑循环机制及脑血管病临床特征与移居高原人及平原人显著不同。

2015年青海高原流行病学初步调查表明脑血管病发病率615/10万人口,患病率1357/10万人口,死亡率236/10万人口,均呈逐年上升趋势。有报道显示海拔4500 m以上地区脑血管病发病风险是平原地区的10倍^[4]。高原所有脑血管病的类型均存在,但缺血性脑血管病最常见,大面积脑梗死较常见^[5]。高原移居汉族的脑血管病患病率高于其他各民族,藏族脑出血患病

率高于回族,而脑梗死则回族高于藏族。西藏高原拉萨地区脑血管病亚型中脑梗死为69.4%,脑出血为27.8%,蛛网膜下腔出血为2.8%;西藏高原脑血管病病死率为43.1%,其中脑出血63.6%,脑栓塞50.0%,蛛网膜下腔出血18.8%,脑梗死8.3%;脑血管病发病年龄较平原地区提前,呈年轻化趋势,藏族发病年龄40岁以下的患者为12.6%,汉族为19.8%,汉族较藏族提前更明显^[6]。2014年青海省部分城乡脑血管病高危人群筛查数据显示,青海省40岁以上城市居民标化患病率为7210/10万,农村居民标化患病率为4150/10万。青海省城市40岁以上人群中患病率高于全国水平^[7]。

2 高原环境与脑循环变化

高原环境具有低氧、低气压、寒冷、干燥、辐射强等基本特点,其中低氧是影响人类生命活动的主要因素,海拔每上升1000 m,空气氧含量下降1.6%,大气压下降74.5 mmHg。进入高原后,随着海拔的升高,大气压逐步下降,机体氧分压与肺泡氧分压也随之下降,肺泡氧分压和毛细血管氧分压差缩小,氧的弥散速度减慢,导致脑循环血流量发生改变,主要为脑血管舒张和脑血流速度加快,脑的灌注压随之升高,当缺氧程度过于严重,灌注压超过脑自动调节上限,脑血管的扩张不能有效代偿脑组织缺氧时,则发生高灌注综合征等严重病理改变。研究表明,急进高原缺氧后脑血流在经历数分钟的降低后迅速增加,1~2 d后达到高

基金项目

青海省科技支撑计划项目(2014-NS-120-1)

作者单位

810007 西宁
青海省人民医院

通信作者

吴世政
wushizheng2005@hotmail.com

峰,随后随着缺氧时间延长,低氧习服者脑血流量逐渐下降,并接近于平原水平;进入海拔4700~5100 m高原15 d后的青年人,其脑血流量显著高于在平原时的自身对照,且急性高原病患者脑血流增加更显著;进入海拔5000 m以上高原10~30 d的青年人,脑血管血流速度高于平原组。同时发现,高原脑血流改变以舒张期血流速度增加幅度最大,提示脑血管扩张,外周阻力降低,有助于增加远端血流灌注。对脑部不同动脉血管的检测发现,大脑中动脉的改变最为显著^[3]。

世居海拔3658~4330 m青藏高原和安第斯山居民脑血流的对比分析发现^[8],长期居住高原人群的脑血流量高于平原居民,脑血流速度高24%,且青藏高原居民高于安第斯山居民,提示高原低氧状态下增加脑血流是提高脑组织氧供的代偿方式之一。

长期居住高原的人群脑动脉的顺应性和弹性比平原正常人群低,加上高原人群血液黏滞度高,血流速度减慢,脑血流动力学与平原相比有提前老化的现象,易发生管腔阻塞、血管壁损伤,且侧支循环不足以代偿供血,缺血性脑血管病发生率显著高于平原地区^[9]。

3 高原病因与发病机制独特

高原脑血管病除具有高血压、动脉硬化、心脏病等常见危险因素外,还有高原血液流变学、血流动力学、血管损伤和异常气候等特殊因素,引起人体产生一系列复杂的病理生理变化,促进或导致脑血管病的发生。

高原高血压、动脉硬化是脑血管病最主要的致病因素。青海高原调查显示,高原血压异常发病率为40%~50%,脑血管病患者合并高血压的比例为脑出血83.4%、脑梗死60.8%、蛛网膜下腔出血48.7%、脑栓塞17.6%^[2]。另有资料显示,世居的高原藏族高血压患病率是平原居民的4倍,对383例世居高原藏族成人尸检结果

则证实,脑动脉粥样硬化占40.4%,生前有高血压者,脑动脉粥样硬化高达93.3%,而且,脑动脉粥样硬化发生的年龄较早^[10]。

高原心脏病是高原地区的特发病,占各类心脏病的15%。据报道,高原脑血管病患者中合并心脏病占12.3%。高原地区心脏病合并的脑血管病主要为脑栓塞,其次是脑血栓形成,脑出血较少。若同时罹患高原心脏病和脑血管病,则一般预后较差。

血液流变学异常是高原脑血管病的重要致病因素。青海高原研究发现,长期居住在低氧环境的人群凝血系统有内源及外源性凝血机制障碍,表现为复钙时间及凝血活酶时间延长,纤溶酶原降低。西藏高原研究显示,在高原缺氧状态下,人体凝血系统激活,红细胞增生,由于红细胞增生,血液黏滞度增加,内源和外源性凝血途径的激活促使血液处于高凝状态,同时低氧使血液中红细胞生成过多,血红蛋白含量增加,血细胞比容增高,形成血液高凝状态^[3],血液流变学具有“浓、黏、凝、聚”的特点,血液中有形成分易于附着在损伤的血管内皮上形成血栓,也可直接影响脑微循环的有效灌注量与氧的运输,进而诱发脑血管病。

血管内皮细胞低氧性损伤是高原脑血管血栓形成的重要因素。高原低氧引起合成和分泌一氧化氮、前列环素-2、内皮素-1等血管活性物质改变,导致血管紧张性、抗血栓、抑制平滑肌细胞增殖及血管壁炎症反应等功能紊乱,促使血小板、红细胞、单核细胞等黏附于内皮细胞,导致血管内皮细胞损伤。研究证实,慢性高原病患者与正常人比较,血浆分泌的缩舒血管因子的功能失衡,表现为缩血管功能上调,舒血管功能下调,很容易导致脑血管附壁血栓形成^[11]。

高原异常气候表现为辐射强、蒸发快、干燥等特点,与脑血管病发生、发展及预后密切相关。人体进入高原后,经呼吸道和皮肤丢失水分增多,有报道显示健康人在海平面时血浆

容量为40.4 ml/kg, 进入海拔35 004 m高原第2天时减少到33.7 ml/kg, 第12天时进一步减少到37 ml/kg, 引起血浆黏度增高, 易导致脑动脉血栓形成^[12]。从高原急性脑血管病发病率和病死率来看, 每年12月开始增加, 第二年3、4月达高峰, 可能与此时气温回升, 气压相对低, 人体的顺应性及调节功能容易紊乱, 促使脑血管病发生有关。

高原低氧还可导致脑血管壁缺氧性损害。由于缺氧节段性损害颅内小动脉, 血管内皮细胞肿胀、水肿, 无氧酵解又产生酸中毒, 致血管通透性增加, 毛细血管麻痹, 脑血管自动调节功能紊乱而产生充血和过度灌注, 在此情况下血液易于向血管外渗, 引起广泛的点状出血。急性高原脑出血死亡病例的尸检发现, 大脑表面、白质、小脑、脑桥、延髓等处均有广泛点状出血, 说明脑内微细血管缺氧性损害可致出血^[10]。慢性高原病患者, 如高原红细胞增多症及高原高血压, 因脑循环阻力增加, 血流与血管壁阻力增大, 脑循环压力也增大, 在血管壁损害较重的血管段易因压力增高而破裂出血, 引起出血性脑血管病。血液黏度增高时, 血流缓慢, 促使血小板黏附于受损的血管内膜上, 触发释放各种凝血因子, 致脑血栓形成。高原脑水肿引起的脑循环紊乱在脑血栓形成中也起着重要作用^[13]。脑组织耗氧量较大, 但几乎无氧和葡萄糖的储备, 一旦血液供应受阻, 会迅速引起脑功能紊乱及脑细胞损伤, 出现一系列临床症状。

4 高原低氧与理想现场实验

高原特殊的地理环境为脑血管病发生发展规律和低氧适应生理机制研究提供了理想的自然现场实验, 前景广阔。

4.1 高原脑血管病的易感个体、靶点基因研究 藏族是高原低氧环境下最佳的适应群体, 逐步形成了复杂的个体基因表型, 研究证实 *epas1*、*egln1*和*ppara*是高原适应的关键基因

^[14-15], 对其进行全面深入的基因靶点研究, 揭示藏族适应特殊高原环境的基因调控与脑血管病的关系, 对脑血管病的防治有重要的指导意义。高原脑血管病是遗传因素和环境因素共同作用引起的一组疾病, 目前已经发现多种与脑血管病有关的基因, 如血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因多态性研究发现, D等位基因的频率与脑血管病发病呈正相关, 而高原藏族ACE基因型频率与平原人群有显著差别, 提示ACE基因信息与低氧遗传适应的信号传递有关。载脂蛋白基因多态性载脂蛋白E (apolipoprotein E, ApoE)基因型研究发现, E2等位基因可能与出血性脑血管病有关, 而E4等位基因为缺血性脑血管病的重要遗传标志, 可以影响脂类代谢, 并与痴呆有关, 高海拔地区ApoE基因型研究发现, 汉族以E3/3常见, 而藏、回族以E3/4常见, 三民族E4携带者甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白水平高于E2携带者, 而藏族明显高于汉族和回族^[16]。

4.2 高原低氧预处理提高脑储备力的机制研究 高原低氧预处理可以调动内源性保护机制, 增强缺血性脑血管病患者脑储备力, 目前从细胞水平、动物模型和人体试验现场等多个层次进行了系列研究^[17-19], 发现高原缺氧预处理可以引起以下变化: ①上调B细胞淋巴瘤/白血病-2基因及脑红蛋白及信使核糖核酸的表达, 从而抑制神经元凋亡, 发挥内源性保护作用, 提高脑的代谢储备能力。②下调miR-181c基因表达, 使其靶蛋白线粒体细胞色素C氧化酶(mitochondrial cytochrome C oxidase, mt-COX1)表达增加, 增强线粒体呼吸功能, 发挥神经保护作用。③高原缺氧预处理后血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与血管生成素-2(angiogenin-2, Ang-2)表达上调, 对血管内皮细胞发挥内源性保护作用。④瞬时受体电位通道蛋白

3 (transient receptor potential channel 3, TRPC3) 等基因表达, 激活音猬因子 (sonic hedgehog, Shh) 信号转导通路可保护神经血管单元, 改善卒中预后。⑤缺氧诱导因子上调, 促进了梗死灶周边血管网的重构和糖酵解, 有助于缺血脑组织的存活。⑥通过高原缺氧预处理研究不同海拔人群的脑血管反应性和自动调节功能特点, 揭示侧支循环建立和脑缺氧耐受机制, 促进大脑结构和功能恢复。研究表明, 同一血管闭塞下, 相对于平原人群, 高原人群具有更强的脑储备力, 有更小的梗死面积及更轻的临床症状。因此适度间歇性暴露于高原低氧环境作为高原缺氧预处理的手段, 可能会成为保护和提高脑储备力的一种有效方法。

4.3 高原低氧对药代动力学影响的研究 高原低氧对药物代谢有明显的影响^[20]。目前, 对高原急、慢性缺氧所致各种药物的药代动力学参数的变化规律, 以及这些变化在不同高原人群中具有差异还所知甚少。研究表明, 由于高原缺血性脑血管病患者血液呈高凝状态的同时, 存在代偿性纤溶系统活跃, 进行抗凝及溶栓治疗时, 应注意掌握指征和控制时间窗。由于缺氧对药代动力学的影响, 镇静剂的使用应当减量和慎用^[2]。对阿司匹林、他汀类药物等进行高原健康及高危人群的药代动力学监测和评价, 对高原脑血管病的防控具有指导意义。

高原抗缺氧药物, 特别是治疗脑血管病的新药研发利用, 例如新型碳酸酐酶抑制剂甲苯磺烷唑胺^[21]和兼具自由基清除和一氧化氮释放作用的一氧化氮供体类化合物乙酰阿魏酸单硝酸异山梨酯^[22], 对高原脑血管病的防治有着积极的作用。

青藏高原形成了丰富多彩的动植物资源种类, 孕育了众多耐寒、抗缺氧、生物活性高的藏药材, 对藏药成药疗效和安全性进行高质量的随机对照研究和科学评价, 对藏药材尤其是矿物和植物药材进行深入系统的现代药学研究,

可为开发研制缺血性脑血管新药提供科学依据。目前研究的代表药物和药材是七十味珍珠丸^[23]和红景天^[24], 对民族医药的发掘和利用, 具有重要的社会和经济意义。

参考文献

- 1 Qiu J. A sky-high view of the Third Pole: an interview with Tandong Yao and Weiming Fan[J]. *Natl Sci Rev*, 2015, 2: 489-491
- 2 吴世政. 高原脑血管病—一个特殊的神经病学领域[J]. *中国卒中杂志*, 2007, 2: 965-968.
- 3 格日力. 高原医学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 113-117.
- 4 Niaz A, Nayyar S. Cerebrovascular stroke at high altitude[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2003, 13: 446-448.
- 5 Jha SK, Anand AC, Sharma V, et al. Stroke at high altitude: Indian experience[J]. *High Alt Med Biol*, 2002, 3: 21-27.
- 6 张涛, 赵玉华, 郝渝, 等. 拉萨地区脑卒中464例分析[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 861-865.
- 7 吉维忠, 吴世政, 胡全忠, 等. 青海省城乡社区中老年人卒中患病率及危险因素研究[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11: 191-195.
- 8 Jansen GF, Basnyat B. Brain blood flow in Andean and Himalayan high-altitude populations: evidence of different traits for the same environmental constraint[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31: 706-714.
- 9 Messerli-Burgy N, Meyer K, Steptoe A, et al. Autonomic and cardiovascular effects of acute high altitude exposure after myocardial infarction and in normal volunteers[J]. *Circ J*, 2009, 73: 1485-1491.
- 10 西藏自治区人民医院. 实用高原医学[M]. 拉萨: 西藏人民出版社, 1984: 63-347.
- 11 Jansen GF, Krins A, Basnyat, et al. Cerebral autoregulation in subjects adopted and not adapted to high altitude[J]. *Stroke*, 2000, 31: 2314-2318.
- 12 Heinicke K, Prommer N, Cajigal J, et al. Long-term exposure to intermittent hypoxia results in increased hemoglobin mass, reduced plasma volume, and elevated erythropoietin plasma levels in man[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2003, 88: 535-543.
- 13 Song SY, Asaji T, Tanizaki Y, et al. Cerebral thrombosis at altitude: Its pathogenesis and the problems of prevention and treatment[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1986, 57: 71-76.
- 14 Simonson TS, McClain DA, Jorde LB, et al. Genetic

- determinants of Tibetan high-altitude adaptation[J]. Hum Genet, 2012, 131: 527-533.
- 15 Storz JF. Genes for high altitude[J]. Science, 2010, 329: 40-41.
- 16 张卫泽, 李星辉, 陈永清, 等. 载脂蛋白基因多态性对高海拔地区藏、汉、回族人群血脂的影响[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28: 1036-1038.
- 17 Wu SZ, Zhang SK, Chang R, et al. Hypoxic preconditioning at high altitude improves cerebral reserve capacity[J]. Science, 2012, 12: 31-32.
- 18 胡潇方, 吴世政, 张淑坤, 等. miR-181c对缺氧预处理大鼠卒中的脑保护作用机制[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46: 751-754.
- 19 陈志志, 吴世政. Shh信号通路对脑梗死的保护机制研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12: 109-112.
- 20 李向阳, 格日力. 高原低氧影响药物代谢的研究进展[J]. 青海医学院学报, 2009, 30: 138-140, 142.
- 21 王金达, 汪海. 碳酸酐酶抑制剂甲苯磺胺噻胺非临床药代动力学特征[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2013.
- 22 樊鹏程. 新型自由基清除剂抗高原缺氧作用及保护机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- 23 朱敏侠. 七十味珍珠丸对神经系统的作用[J]. 中国医药科学, 2014, 04: 32-34.
- 24 韩雪娇. 红景天苷药理作用及其作用机理研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35:171-175.

(收稿日期: 2016-04-20)

《中国卒中杂志》关于征集

“缺血性卒中/TIA抗血小板治疗临床研究基金”方案的通知

为了促进创新型青年人才的成长,支持中国神经内科临床医师的研究工作,规范“缺血性卒中/TIA”抗血小板药物的规范化应用,探索抗血小板治疗临床研究的新方向,由深圳信立泰药业股份有限公司支持,《中国卒中杂志》社设立“缺血性卒中/TIA抗血小板治疗临床研究基金”项目。现将有关事项通知如下:

一、项目内容

面向全国三级及以上具有独立神经科医院的神经内科主治医师及副主任医师,收集“缺血性卒中/TIA”抗血小板治疗相关的临床研究方案(临床基础研究、纯科研研究不予收集)。7月由独立评审团进行第一轮评审,评选出30个优秀方案,11月进行第二轮评审,从30个优秀方案中选出10个优胜方案。所有优秀和胜出方案可分别获得相应科研资助。

二、申报流程

登录中国卒中杂志网站 www.chinastroke.org.cn 下载填写《缺血性卒中/TIA抗血小板治疗临床研究基金申报书》,并于2016年6月30日前发送到邮箱: taijiajijin@163.com, 邮件主题请注明:“缺血性卒中/TIA”抗血小板治疗临床研究基金项目。

主办: 中国卒中杂志社

协办: 深圳信立泰药业股份有限公司

2016年3月15日