

高原与低氧性肺动脉高压

张富生

(青海省疾病预防控制中心职业病专科门诊, 青海 西宁 810012)

摘要: 低氧性肺动脉高压 (HPH) 是高原适应生理的重要环节, 也是各型高原病的发病机理。HPH 的发病机理有如下几种学说: ①在高原环境下扩血管和缩血管激素的比例失调; ②细胞膜阳离子运转缺陷; ③细胞活性物质和内皮细胞功能紊乱; ④血管结构发生改变。提示在高原 HPH 时肺循环的储备能力减少, 认为这是正常人在高原劳动能力受限的重要原因。本文还对 HPH 的诊断和病理生理特征的鉴别提出了判定的方法。

关键词: 高原; 低氧性肺动脉高压; 发病机理

中图分类号: R543.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X (2002)02-0108-03

High altitude and hypoxic pulmonary hypertension

ZHANG Fu-sheng

(Qinghai Provincial Center for Disease Prevention and Health Care, Xining 810012, China)

Abstract: Hypoxic pulmonary hypertension (HPH) is a key link of the adaptation physiology in high altitude area and the pathogenesis of all types of high altitude diseases. HPH pathogenesis includes following hypotheses (1) proportion imbalance of the vasoconstrictor hormone and vasodilator hormone at high altitude environment; (2) disturbance of cellular cation transport; (3) dysfunction of cellular active disturbance; (4) change in vasoculature structure, etc. It is suggested that the reserve ability of pulmonary circulation has decreased at high altitude hypoxic pulmonary hypertension, and it is an important restricted factor of labour ability at high altitude. The diagnosis and differential diagnosis of HPH by physiological and pathological characteristic method were also discussed in the paper.

Key words: High altitude; Hypoxic pulmonary hypertension; Pathogenesis

高原环境有许多不利于人的因素, 其中以低氧和寒冷影响最大, 尤以低氧最为严重。海拔5 000米左右的高原大气中氧分压几乎只相当于平原的一半; 肺泡氧分压仅为平原的42.3%, 但正常的机体可通过一系列适应机制而得到适应。其中部分人员不能适应, 同时大部分适应的人也往往在最初的几天内出现不同的高原反应。长期生活工作在高原的人即使度过最初的不适应阶段, 但随着时间的延续可产生代偿性的系列反应, 少数人可产生严重的器官病理改变, 导致所谓的“慢性高原病”。

低氧性肺动脉高压 (Hypoxic pulmonary hypertension, HPH) 是高原适应生理的重要环节, 而显著的肺动脉高压又是各型高原病 (高原肺水肿、高原红细胞增多症、高原心脏病) 的重要发病机理。是一种潜在的早期高原病, 且病情越重, HPH 越明显^[1]。随着西部大开发战略的实施及青藏铁路的修建, 大量建设者将进入高原地区工作, 高原病的防治是经济建设和保护劳动者健康的重要措施。

导致高原病始发环节的 HPH, 即不通过血液循环和神经反射的肺血管收缩反应, 已广泛被人们所接受, 但其发病机理

尚未完全阐明, 目前主要有如下学说²⁻³: 细胞膜阳离子运转缺陷; 扩血管和缩血管激素失衡^[4]; 血管活性物质和内皮细胞功能紊乱。

1 低氧刺激对血管平滑肌细胞的直接作用 根据是: (1) 低氧环境下细胞膜 Na^+-K^+ 泵机制受到抑制, 近于去极化状态, 收缩阈值降低; (2) 低氧状态下细胞膜 Ca^{++} 通透性增加; (3) 认为对低氧刺激存在着受体和效应器。

1.1 低氧环境下神经递质的释放调节机理

实验证明, 给予低氧刺激, 以肺泡侧的血管收缩反应最强, 肺动脉侧次之, 肺静脉侧最弱。那么低氧刺激从感受器传导到效应器的通路如何呢, 现认为颈动脉体是 PaO_2 变化下在神经信息传递间将一种信息转变为另一种的传感器官^[5-9]。现已查明颈动脉体的特征性细胞 (I 型细胞) 是接受化学传感的部位及释放神经递质的场所。关于低氧环境下神经递质的释放调节机理有不同的学说, 一种认为低氧下球细胞线粒体电子化学梯度变化, 电传减慢, 线粒体钙释放进入细胞浆内, 细胞内钙浓度提高, 引起神经递质释放; 另一种认为球细胞膜上有钾通道, 低氧时钾通道开放减少, 从而降低总钾的传导性而引起膜去极化。膜电位的变化启动钙通道开放, 允许细胞外钙进入细胞内, 钙水平升高促使神经递质释放。

目前认为充当传导递质的化学物质主要是组织胺、血管紧张素 II (Ang-II)。颈动脉体 I 型细胞中含有丰富的多巴胺,

收稿日期: 2001-06-27; 修回日期: 2001-11-22

作者简介: 张富生 (1951-), 男, 青海人, 研究方向: 职业人群高原医学。

是一种独立的神经递质, 由去甲肾上腺素和 4 羟色胺素组成。低氧促使颈动脉体 I 型细胞对多巴胺的释放, 故可很好地传递信息。

1.2 HPV 和肺血管结构改变

缺氧性肺血管收缩反应 (HPV) 和肺血管结构改变也是 HPH 形成和发展的主要因素。缺氧使肺血管内皮细胞 (EC) 损伤, 影响 EC 分泌内皮依赖性舒缩因子的平衡, 循环血液中的舒血管因子转变为缩血管因子, 增加肺血管的收缩反应和促进肺血管结构重建^[7]。内皮素-1 (ET-1) 为内皮依赖性缩血管因子的主要代表, 相反一氧化氮 (NO) 为舒血管因子的主要代表, 具有舒张肺血管和抑制平滑肌增殖的作用。缺氧或抑制内源性 NO 生成可刺激血管 EC 分泌合成 ET-1 增加。同时缺氧使 NO 水平和肺组织源性 NO 合成酶 (NOS) 活性显著性降低, ET-1/NO 两者之间的平衡失调, 共同促进 HPV 和血管重建的作用^[8], 参与 HPH 的形成。研究发现在缺氧肺组织中 Ang-II、ET 明显增高, 提示肺动脉收缩的同时, 加速了血管平滑肌的增殖和心肌细胞的肥大^[9], 从而使肺动脉压持续性升高, 而血管紧张素转换酶 (ACE) 下降, 可见 ACE 参与 HPH 的形成、转归过程中肺动脉胶原的代谢、血管平滑肌细胞表型变化的调控等。

1.3 低氧环境下血管缩舒激素失衡

近年来, 有人测定了平原和高原健康人血浆中血栓素 A₂ 和前列腺环素 (PGI₂) 的降解产物 TXB₂ 和 6 酮-前列腺素 F_{1α} (6-Keto-PGF_{1α}) 的含量^[10], 发现高原人群前者显著增高而后者相对减少, 二者的比值 (T/P) 显著增大, 为平原人的 2 倍。已知 TXB₂ 具有强烈的致动脉血管收缩和促血小板聚集作用, 如二者的比值显著增大, 则缩血管和促血小板聚集作用增强, 势必导致肺小动脉收缩和肺动脉高压^[11]。高原人 T/P 增大与长期缺氧有关, 一方面可直接或通过激活某些血管活性物质 (如组胺、白细胞三烯等) 及 TXB₂ 生成明显增加; 另一方面缺氧所致的肺血管内皮损伤则使 PGI₂ 的合成减少, 结果 T/P 随之增大。同一研究发现长期移居高原的健康老年人重返平原 2 年, 6-Keto-PGF_{1α} 含量仍维持在高原的水平, 而 TXB₂ 却随缺氧状况的改善而恢复到平原地区同龄人的水平, T/P 随之下降, 也有力地证明了高原人 TXB₂ 含量增加的关键因素是缺氧。

2 其他致病因素

据在海拔 3 500 米地区观察低氧与寒冷对肺循环的影响有相加作用^[12]。血流动力学研究显示, 血红蛋白 (Hb) 和红细胞压积 (Hct) 增加, 血液粘稠度增高也参与 HPH 的形成。健康机体的肺动脉压取决于血容量及肺血管阻力, 静息状态下主要取决于后者, 而影响肺血管阻力的因素是肺血管组织学结构, 其次是血液粘稠度。Hb 的升高增加了肺血管的阻力。那么高原低氧所形成的 HPH 能否通过在高原上吸氧来快速逆转? 据 Groves 等报道^[13], 海平面人模拟处于海拔 2 500 英尺高度 40 天, 静息时平均肺动脉压 (PAP) 为 (34±6) mmHg, 接近海平面的 2 倍, 负荷运动时平均 PAP 增加到 (54±4)

mmHg, 在该高度吸 100% 氧, 10 分钟后 PaO₂ 升高, 但未见肺血管阻力降低。作者认为历时 40 天的低压低氧所致的 PAP 高压可能系肺或肺血管系统本身发生了改变, 从而限制了高氧的快速扩血管作用。

移居高原人和世居高原人在 HPH 形成上有着不同的机理。前者以肺小动脉收缩为主, 后者以肺小动脉肌层增厚为主^[14]。推论移居高原的成年人 HPH 在平原正常血管结构基础上形成; 而世居者出生后可能保持其胎儿型肺血管结构, 世居者很少发生高原性心脏病可能与这种差异有关。从人类的角度看, 在青藏高原繁衍生息约五千年的藏族, 其适应性远远超过其他群体, 在长期的自然选择中建立了完整的适应体系, 获得了最佳的高原适应性。在选择某些高原劳动工种时应考虑到这一群体的优势。

3 诊断

在高原地区, 通常把肺动脉平均压 > 2.7 kPa 作为判断肺动脉高压的量化指标, 并以肺动脉压为 2.8~4.0 kPa, 4.1~6.7 kPa 和 > 6.7 kPa 分别定为轻、中和重度肺动脉高压^[15]。右心导管术等创伤性检测法, 不能在现场和人群中广泛开展, 近年来用多普勒超声心动图技术, 使无创性肺动脉压检测与有创检测出现了很好的相关, 但设备与技术要求很高, 也难于近期内普遍开展。为此, 探索某种无创性检测法既与创伤法有较好的相关, 又便于在高原基层现场测定, 并可在高原人群中开展, 为近年来所研究的课题, 并已为此作了许多探讨^[16~18], 方法颇多, 如肺密度图法、右心搏动图法、肺泡气氧张力测定法、肺阻抗血流图法以及脉冲多普勒技术法等。其中肺泡气-血气推导法和测量右下肺动脉干横径间接推导法, 只须有血气值或摄胸片即可做出推导, 准确性、敏感性都较好, 不失为在广大基层与高原现场和群体调研时参考的一种科学简易的方法。

HPH 是一种环境疾病, 具有显著的生物学特征, 即其许多病理特征只不过是生理性适应变化的加重而已。因此必须区别生理和病理的界线。

关于 HPH 属生理性还是病理性的判定, 与同一海拔高度比较, 凡伴有进一步的肺动脉氧分压 (PaO₂) 和氧饱和度 (SaO₂) 下降, 红细胞增多, 并有头昏、发绀、气短等体力活动能力下降, 甚至右心衰竭的表现, 应视为病理性 HPH。为了提高对早期 HPH 的发现率, 以下为诊断的参考条件^[19]: (1) 长期生活工作在高原地区 (尤为 3 000 米以上) 有体力活动能力下降为中心的相关自觉症状, 有右心增大的客观指标, 但能排除其他疾病所致者; (2) SaO₂ 较当地健康人均值下降 5%; (3) 动静脉氧含量差 [C(a-v)O₂] 超过当地健康人 2~3 倍; (4) Hb 超过该海拔高度人群正常值的 20~40g/L。具有 (1) 项加 (2)、(3)、(4) 任何 2 项均可。

参考文献:

- [1] 岑维浚. 高原健康人和高原病患者肺血流动力学研究 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37 (1): 40-42.
- [2] 杨生岳, 李本础. 高原生理的研究进展 [J]. 国外医学军事医学

- 分册, 1988, 25 (4): 210-213.
- [3] Michale L, Kotlikoff, Wang YongXiao. Calcium release and calcium-activate chloride channels in airway smoothmuscle cell [J]. Am J Crit Care Med, 1998, 158: 109-114.
- [4] James W, Ziegler D, Dunhar lvy, et al. Effects of dipyridamole and inhaled Nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158: 1388-1395.
- [5] 吴天一. 高原医学的黄金时代——从第二届世界高原医学及生理学大会看当前高原医学进展 [J]. 高原医学杂志, 1997, 7 (1): 1-7.
- [6] 肖欣荣. 慢性缺氧抑制肺动脉平滑肌细胞钾通道活性 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21 (11): 681-685.
- [7] 姜辉. 慢性缺氧性肺动脉高压大鼠内皮素肾素血管紧张素变化 [J]. 心血管杂志, 1999, 140-142.
- [8] 李志斌. 慢性缺氧性肺动脉高压大鼠内皮依赖性舒缩因子的变化 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21 (4): 249.
- [9] 蔡闯. 肺动脉血管紧张素转换酶在缺氧性肺动脉高压演进过程中的作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20 (4): 215.
- [10] 杨山钟, 陈连如. 慢性肺心病患者血中血栓素 A_2 , 前列腺环素和和维生素 E 的测定及相关关系的探讨 [J]. 中华病理生理杂志, 1994, 10 (5): 506.
- [11] 厉志瑞, 李国彤. 高原居民血浆 TXB_2 与 6-酮-PGF 1α 的变化特点 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 1988, 4 (1): 12.
- [12] 杨建生. 运动负荷下高原红细胞增多症患者血流动力学变化的观察 [J]. 高原医学杂志, 1986, 3 (1): 157.
- [13] Grover B M, Sutton J R, Wagner P, et al. Elevated pulmonary vascular resistance during at extreme altitude unresponsive to acute oxygen breathing [J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 132 (4 part 2): 229.
- [14] 刘亚宁. 同步超声心动图、心音图、心电图估测肺动脉毛细血管契压的研究与临床观察 [J]. 中华心血管杂志, 1987, 15: 214.
- [15] 张彦博, 汪源, 刘学良, 等. 人与高原 [M]. 西宁: 青海人民出版社, 1996. 81.
- [16] 缪澄宇, 张素琴, 孙水英, 等. 高原地区 126 例肺动脉高压测定分析 [J]. 中国循环, 1989, 4: 27.
- [17] 吴天一, 缪澄宇, 李万寿, 等. 高原人体无创性肺动脉压力检测的研究 [J]. 高原医学, 1999, 9 (3): 1-7.
- [18] 曹志博. 肺阻抗血流图测定方法的研究及其临床应用 [J]. 临床内科杂志, 1985, 2: 163.

·事故报道·

一起清掏化粪池致硫化氢中毒死亡事故报告

饶文军, 李树青, 王诚华

(天津市卫生局公共卫生监督所 300204)

本市环卫局清除队在清掏疏通公厕化粪池污水管道时, 2 名工人发生急性硫化氢中毒, 其中 1 人死亡。

1 事故经过

2001 年 4 月 19 日上午 11 时左右, 某环卫局清除队 5 名作业工人在某民宅区公厕用竹片疏通阻塞的化粪池管道时, 董某在往外拔竹片时, 被瞬间涌出的大量高浓度的硫化氢气体熏倒掉入井中, 在现场的李某在未采取任何防护措施的情况下下井救人当即感到不适, 被救出时已面色苍白、昏迷, 经现场救护后苏醒送往医院抢救。同时在场的其他人也有不同程度的头昏和不适感, 意识到是有害气体中毒, 未再下井救人。用铁钩将董某钩出时, 其已停止呼吸, 送往医院经抢救无效死亡。

2 现场调查

事发污水井, 井深 2 米左右, 距井底 30 厘米处可见 2 个排水管道口, 井底有污水, 深 20~30 厘米, 且流动。事发 7 小时后, 在现场井口下 50~100 厘米处采样监测, 硫化氢最高

值为 89.5 mg/m^3 , 超过国家卫生标准 8 倍。被送往医院抢救的李某其临床表现: 入院时意识恍惚、嗜睡、口唇轻度发绀、呼吸浅快; T 37.1 , P 82 次/分, BP $17/10 \text{ kPa}$, WBC $13.7 \times 10^9/\text{L}$; 血气分析动脉二氧化碳分压 (PaCO_2) 7.4 kPa , 动脉血氧饱和度 99.3% , 双肺呼吸音粗, 胸片可见纹理增粗; 血生化、肝功能、尿常规均在正常范围内。根据 GB8789—88《职业性急性硫化氢中毒诊断及处理原则》诊断为硫化氢中毒。给予吸氧、能量合剂及对症治疗, 脱离危险。

3 事故原因分析

由于阻塞的污水管道内存有大量的有机腐败物, 从而产生大量的硫化氢气体, 管道疏通后涌出井口, 造成董某中毒死亡。施救工人李某在无任何防护措施情况下, 下井救人, 险些丧命。本起中毒事故是由于用人单位、作业人员缺乏对硫化氢气体的危害认识, 以至造成工人中毒致死事故。为消除事故隐患, 杜绝类似事故再次发生, 建议用人单位建立健全井上疏通污水管道作业的安全卫生管理制度及操作规程, 加强职业安全卫生教育及防范意识培训, 配备必要的安全卫生防护用品, 作好职工卫生防毒知识及安全施救方法的培训。