

struction of a prognostic database for chronic kidney diseases[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 1-12.

[12] SABANAYAGAM C, CHEE M L, BANU R, et al. Association of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease with all-cause and cardiovascular mortality in a multiethnic Asian population[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(3): 1915-1925.

[13] 姜晓雪, 金智生, 金彩云, 等. miRNA 相关信号通路对糖尿病肾病的作用机制及中医药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(4): 228-235.

[14] 何传梅, 徐同道, 王智, 等. circMAT2B 靶向 miR-103a-3p 对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(11): 929-934.

[15] 尹雪彬. 血清 CysC、Hcy、BUN、SCr 水平检测对早期糖尿病肾病诊断的价值分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(22): 69-70.

[16] MALIN A J, LESSEUR C, BUSGANG S A, et al. Fluoride exposure and kidney and liver function among adolescents in the United States: NHANES, 2013–2016[J]. Environ Int, 2019, 132(1): 105012-105020.

[17] WANG X Y, WU H, YANG G Y, et al. REG1A and

• 短篇论著 •

RUNX3 are potential biomarkers for predicting the risk of diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(1): 935796-935806.

[18] JIN Q S, ZHAO T T, LIN L Y, et al. PIAS1 impedes vascular endothelial injury and atherosclerotic plaque formation in diabetes by blocking the RUNX3/TSP-1 axis[J]. Hum Cell, 2023, 36(6): 1915-1927.

[19] MOU X, ZHOU D Y, ZHOU D Y, et al. A bioinformatics and network pharmacology approach to the mechanisms of action of Shexiao decoction for the treatment of diabetic nephropathy[J]. Phytomedicine, 2020, 69(1): 153192-153202.

[20] 陈俊安, 蓝红波, 梁江燕, 等. 2 型糖尿病患者血糖水平、Hp 感染对糖尿病肾病发生率影响及与肾脏损伤程度的相关性分析[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(13): 1-4.

[21] MENG S, CAO J T, ZHANG X P, et al. Downregulation of microRNA-130a contributes to endothelial progenitor cell dysfunction in diabetic patients via its target Runx3[J]. PLoS One, 2013, 8(7): 68611-68620.

(收稿日期: 2024-05-16 修回日期: 2024-10-20)

高原环境对健康成人体检指标及心肌损伤的影响*

姜璐瑶^{1,2}, 夏蕊^{1,2}, 邢媛^{2△}

1. 甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃兰州 730000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院检验科, 甘肃兰州 730050

摘要:目的 探讨高原环境对健康成人体检指标及心肌损伤的影响。方法 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月由甘肃兰州海拔 1 500 m 进驻高原(西藏阿里地区海拔 4 300 m)1 年的健康成人 78 例作为研究对象。对研究对象进行心肌损伤指标[包括肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、乳酸脱氢酶(LDH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清钙离子(Ca^{2+})、钾离子(K^{+})]、激素指标[肾上腺皮质激素、甲状腺激素及相关蛋白、性激素]及生化指标检测。采用 Spearman 相关性分析心肌损伤指标与激素、生化指标相关性。结果 与男性高原前组比较, 男性高原组 CK-MB、 Ca^{2+} 、 K^{+} 水平均显著升高, CK、LDL-C 水平显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与女性高原前组比较, 女性高原组 CK-MB、CK、 Ca^{2+} 、 K^{+} 水平均显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与男性高原前组比较, 男性高原组醛固酮、反三碘甲状腺原氨酸、甲状腺球蛋白抗体、卵泡刺激素、催乳素、孕酮及雌二醇(E2)水平均升高, 游离三碘甲状腺原氨酸、超敏促甲状腺素、睾酮水平下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与男性高原前组比较, 男性高原组白蛋白、白蛋白与球蛋白比值、碱性磷酸酶水平显著下降, 球蛋白(GLOB)、直接胆红素、间接胆红素、总胆红素水平均显著升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。男性 E2 与 CK-MB 呈正相关, GLOB 与 CK-MB 呈负相关。女性甲状腺球蛋白与 CK-MB、CK、 Ca^{2+} 、 K^{+} 呈负相关。结论 高原环境对健康成人体检指标及心肌损伤产生不同程度的影响, 不同性别的受试者心肌损伤指标与激素、生化指标存在相关性, 以上改变是机体维持各系统相对平衡及内环境稳态的表现。

关键词: 高原环境; 心肌损伤; 激素

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2025. 03. 023

中图法分类号: R446. 6

文章编号: 1673-4130(2025)03-0369-07

文献标志码: A

高原环境恶劣, 表现为低压、低氧、高寒等特征。由于遗传易感性及环境等因素之间的交互作用, 加之

* 基金项目: 甘肃省自然科学基金项目(23JRRA1671); 联勤保障部队第九四〇医院高层次人才培养计划(2024-G2-7)。

△ 通信作者, E-mail: lzxingyuan1987@126.com。

心血管系统对低氧敏感性高,极易出现损伤^[1]。机体受高原环境刺激时会启动一系列复杂的生理调节机制以适应其环境变化。为探索高原环境对健康成人体检指标及心肌损伤的影响,本研究对 2021 年 3 月至 2022 年 3 月由甘肃兰州海拔 1 500 m 进驻高原(西藏阿里地区海拔 4 300 m)1 年的健康成人的体检指标(心肌损伤指标和激素、生化指标)进行分析,在此基础上探讨激素、生化指标与心肌损伤指标的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月由甘肃兰州海拔 1 500 m 进驻高原(西藏阿里地区海拔 4 300 m)1 年的健康成人 78 例作为研究对象,其中男 41 例,平均年龄(29.17±6.70)岁;女 37 例,平均年龄(34.92±5.72)岁。研究对象在进驻高原前 1 周及进驻高原 1 年后采集血样标本,根据采样时间将其分为高原前组、高原组。纳入标准:(1)研究对象均为久居 1 500 m 地区;(2)既往无心、肺等基础疾病史的健康人群;(3)均于始发地进行一般体检,各项指标处于医学参考值正常范围;(4)确认无器质性改变。排除标准:(1)既往有高血压、瓣膜性心脏病、冠心病及上高原前使用过心血管活性药物史;(2)曾经有高原短期或长期居住史;(3)经期女性人群。本研究经本院伦理委员会批准(审批号:2023KYLL264),所有研究对象均知情同意后纳入研究。

1.2 方法

1.2.1 心肌损伤指标检测方法 采用日立 7600-100 全自动生化分析仪检测肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、α-羟基丁酸脱氢酶(HBDH)、乳酸脱氢酶(LDH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清钙离子(Ca²⁺)、钾离子(K⁺)水平。

1.2.2 激素、生化指标检测方法 (1)采用中佳

GC1200 放射免疫技术器检测醛固酮(ALD)和皮质醇(CORT);采用雅培化学发光免疫分析仪(i2000)检测甲状腺激素及相关蛋白:游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、超敏促甲状腺素(HS-TSH)、甲状腺球蛋白(HTG)、反三碘甲状腺原氨酸(RT3)、甲状腺球蛋白抗体(TGA)、甲状腺微粒体抗体(TMA)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4);性激素:雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、催乳素(PRL)、孕酮(PROG)、睾酮(T)。(2)采用日立 7600-100 全自动生化分析仪检测生化指标白蛋白(ALB)、球蛋白(GLOB)、白蛋白与球蛋白比值(A/G)、碱性磷酸酶(ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、AST/ALT、直接胆红素(D-BIL)、间接胆红素(I-BIL)、总胆红素(T-BIL)、谷氨酰胺转移酶(GGT)、血清总蛋白(TP)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(GLU)、肌酐(CREA)、尿素氮/肌酐(BUN/CREA)、超氧化物歧化酶(SOD)、尿酸(UA)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,对数据进行正态性和方差齐性检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;采用 Spearman 相关性分析心肌损伤指标与激素、生化指标相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高原环境对心肌损伤相关指标的影响 与男性高原前组比较,男性高原组 CK-MB、Ca²⁺、K⁺水平均显著升高,CK、LDL-C 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与女性高原前组比较,女性高原组 CK-MB、CK、Ca²⁺、K⁺水平均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 高原环境对心肌损伤指标的影响[M(P₂₅, P₇₅)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	男性(<i>n</i> =41)				女性(<i>n</i> =37)			
	高原前组	高原组	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>	高原前组	高原组	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
CK-MB(IU/L)	8.00(6.00,10.50)	12.00(10.00,17.00)	−3.83	<0.001	6.00(5.00,10.00)	13.00(10.00,16.00)	−4.08	<0.001
CK(IU/L)	72.00(55.50,109.50)	55.00(44.50,64.50)	−3.23	0.001	46.00(37.50,55.50)	57.00(41.50,79.50)	−2.43	0.015
HBDH(IU/L)	126.41±15.94	129.73±16.81	−0.86	0.396	129.65±15.70	130.97±20.67	−0.30	0.765
LDH(IU/L)	160.85±28.31	153.36±25.46	1.18	0.246	160.89±22.96	157.22±28.11	0.59	0.560
LDL-C(mmol/L)	2.43±0.57	2.18±0.48	2.39	0.022	2.24±0.57	2.14±0.58	0.71	0.481
Ca ²⁺ (mmol/L)	2.10(2.00,2.20)	2.30(2.10,2.40)	−4.77	<0.001	2.10(2.00,2.10)	2.30(2.15,2.40)	−4.79	<0.001
K ⁺ (mmol/L)	3.80(3.60,4.00)	4.00(3.80,4.25)	−2.68	0.007	3.74±0.21	3.95±0.39	−2.74	0.009

2.2 高原环境对激素指标的影响 与男性高原前组比较,男性高原组 ALD、RT3、TGA、FSH、PRL、

PROG 及 E2 水平均升高,FT3、HS-TSH、T 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与女性高原前组

比较,女性高原组 FT3、FT4、HS-TSH、HTG 及 E2 水平明显下降,T 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 高原环境对生化指标的影响 与男性高原前组比较,男性高原组 ALB、A/G、ALP 水平显著下降,

GLOB、D-BIL、I-BIL、T-BIL 水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与女性高原前组比较,女性高原组 ALB 水平显著下降,ALT、D-BIL、I-BIL、T-BIL、BUN、GLU、CREA、UA 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 高原环境对激素指标的影响[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	男性($n=41$)			
	高原前组	高原组	t/Z	P
ALD(nmol/L)	0.23±0.03	0.25±0.05	-2.06	0.046
CORT(nmol/L)	428.00(325.00,504.00)	363.00(250.50,568.00)	-0.07	0.943
FT3(nmol/L)	4.93±0.86	4.03±0.40	6.58	<0.001
FT4(nmol/L)	14.84±1.43	14.32±1.15	1.60	0.118
HS-TSH(mU/L)	2.18(1.76,2.42)	1.57(1.22,1.82)	-3.42	0.001
HTG(μg/L)	10.91±4.15	10.08±4.79	1.06	0.294
RT3(nmol/L)	1.03(0.88,1.03)	1.03(1.02,1.03)	-2.51	0.012
TGA(IU/mL)	6.30(5.20,8.90)	9.50(7.45,14.15)	-2.26	0.024
TMA(IU/mL)	3.80(3.20,5.55)	6.20(4.75,7.45)	-1.49	0.136
TT3(nmol/L)	1.82±0.16	1.83±0.14	-0.26	0.799
TT4(nmol/L)	90.30(85.30,95.80)	95.30(85.30,98.30)	-1.30	0.194
E2(pmol/L)	88.00(62.50,105.50)	124.00(75.00,240.00)	-2.64	0.008
FSH(mIU/mL)	3.23(2.34,4.24)	3.98(2.91,7.40)	-2.23	0.025
LH(mIU/mL)	2.22(1.86,3.52)	3.09(1.87,5.63)	-1.72	0.085
PRL(nmol/L)	8.80(6.90,12.10)	16.20(11.85,21.95)	-4.60	<0.001
PROG(nmol/L)	0.30(0.29,0.50)	0.80(0.40,1.55)	-4.40	<0.001
T(nmol/L)	17.12(14.06,23.23)	11.86(1.27,20.61)	-2.93	0.003

项目	女性($n=37$)			
	高原前组	高原组	t/Z	P
ALD(nmol/L)	0.24±0.02	0.25±0.05	-1.69	0.099
CORT(nmol/L)	414.00(336.50,522.50)	418.00(268.00,569.50)	-0.75	0.451
FT3(nmol/L)	5.00±0.95	4.08±0.39	5.30	<0.001
FT4(nmol/L)	14.30(13.60,16.30)	13.60(13.60,15.20)	-2.21	0.027
HS-TSH(mU/L)	2.25(1.79,2.56)	1.70(0.92,2.23)	-2.48	0.013
HTG(μg/L)	10.60(10.40,13.60)	10.30(3.45,11.05)	-2.07	0.039
RT3(nmol/L)	1.02(0.95,1.03)	1.03(1.01,1.03)	-1.92	0.055
TGA(IU/mL)	7.20(6.30,11.45)	9.50(4.95,13.60)	-0.46	0.643
TMA(IU/mL)	4.80(3.60,9.05)	6.00(2.80,6.65)	-0.08	0.934
TT3(nmol/L)	1.85±0.18	1.83±0.19	0.36	0.720
TT4(nmol/L)	95.30(85.30,98.80)	96.30(95.30,98.30)	-1.01	0.313
E2(pmol/L)	190.00(117.00,511.50)	106.00(73.50,155.00)	-2.73	0.006
FSH(mIU/mL)	4.05(2.97,6.24)	4.35(2.93,6.89)	-0.12	0.904
LH(mIU/mL)	3.29(2.08,5.40)	2.91(2.05,4.24)	-1.29	0.198
PRL(nmol/L)	14.90(10.95,21.75)	15.90(11.40,22.60)	-0.09	0.928
PROG(nmol/L)	0.60(0.30,16.10)	0.70(0.45,1.00)	-1.65	0.100
T(nmol/L)	1.28(1.08,1.91)	16.36(1.24,22.80)	-2.68	0.007

表 3 高原环境对生化指标的影响[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	男性($n=41$)			
	高原前组	高原组	t/Z	P
ALB(g/L)	45.20 $\pm$ 2.05	42.85 $\pm$ 2.26	4.83	<0.001
GLOB(g/L)	23.54 $\pm$ 2.29	26.12 $\pm$ 2.85	-4.44	<0.001
A/G(mmol/L)	1.94 $\pm$ 0.24	1.66 $\pm$ 0.25	5.11	<0.001
ALP(IU/L)	69.22 $\pm$ 20.16	58.34 $\pm$ 15.29	2.91	0.006
ALT(U/L)	13.00(8.00,23.50)	14.00(9.00,19.50)	-0.80	0.426
AST/ALT	1.17(0.72,1.80)	1.00(0.84,1.58)	-0.01	0.990
D-BIL(μ mol/L)	3.44 $\pm$ 1.34	4.27 $\pm$ 1.71	-3.11	0.003
I-BIL(μ mol/L)	10.21 $\pm$ 5.73	14.26 $\pm$ 6.14	-3.41	0.002
T-BIL(μ mol/L)	13.65 $\pm$ 6.81	18.53 $\pm$ 7.65	-3.48	0.001
GGT(IU/L)	22.00(16.50,32.00)	18.00(13.50,26.00)	-1.68	0.093
TP(g/L)	69.00(67.00,70.50)	69.00(67.00,71.00)	-0.58	0.565
BUN(mmol/L)	5.35 $\pm$ 1.20	5.45 $\pm$ 1.19	-0.43	0.672
GLU(mmol/L)	4.85 $\pm$ 0.36	4.99 $\pm$ 0.31	-1.57	0.124
CREA(μ mol/L)	79.32 $\pm$ 12.70	76.51 $\pm$ 13.26	1.12	0.271
SOD(U/mL)	171.10 $\pm$ 12.75	173.00 $\pm$ 11.76	-0.76	0.452
UA(μ mol/L)	341.98 $\pm$ 89.76	351.93 $\pm$ 97.28	-0.45	0.652

项目	女性($n=37$)			
	高原前组	高原组	t/Z	P
ALB(g/L)	44.27 $\pm$ 2.00	43.05 $\pm$ 2.20	2.37	0.023
GLOB(g/L)	25.57 $\pm$ 3.91	26.38 $\pm$ 2.69	-1.03	0.312
A/G(mmol/L)	1.77 $\pm$ 0.28	1.65 $\pm$ 0.20	1.97	0.056
ALP(IU/L)	60.97 $\pm$ 16.73	56.32 $\pm$ 17.96	1.34	0.188
ALT(U/L)	10.00(5.00,14.50)	12.00(7.50,20.50)	-2.23	0.026
AST/ALT	1.60(1.00,2.42)	1.29(0.72,1.82)	-1.80	0.073
D-BIL(μ mol/L)	3.10(2.45,3.65)	4.20(3.15,5.20)	-2.63	0.009
I-BIL(μ mol/L)	10.01 $\pm$ 5.42	13.73 $\pm$ 6.86	-2.40	0.022
T-BIL(μ mol/L)	13.49 $\pm$ 7.23	18.16 $\pm$ 8.26	-2.39	0.022
GGT(IU/L)	15.00(12.50,21.50)	17.00(12.00,28.00)	-1.23	0.220
TP(g/L)	69.84 $\pm$ 4.33	69.43 $\pm$ 3.36	0.49	0.629
BUN(mmol/L)	4.96 $\pm$ 1.39	5.61 $\pm$ 1.37	-2.86	0.007
GLU(mmol/L)	4.82 $\pm$ 0.36	5.08 $\pm$ 0.32	-3.12	0.004
CREA(μ mol/L)	65.73 $\pm$ 14.73	74.41 $\pm$ 14.75	-2.39	0.022
SOD(U/mL)	167.89 $\pm$ 16.63	171.73 $\pm$ 10.76	-1.03	0.310
UA(μ mol/L)	272.03 $\pm$ 74.98	377.65 $\pm$ 96.20	-5.57	<0.001

2.4 心肌损伤指标与激素指标、生化指标相关性分析 男性 E2 与 CK-MB 呈正相关,GLOB 与 CK-MB 呈负相关。ALD、PRL、A/G 与 CK 呈正相关,GLOB 与 CK 呈负相关。D-BIL 与 LDL-C 呈负相关。ALD、PRL、ALB、A/G、ALP 与 Ca^{2+} 呈正相关。ALD、E2、PRL、PROG 与 K^{+} 呈正相关,T 与 K^{+} 呈负相关。见表 4。女性 HTG 与 CK-MB、CK、 Ca^{2+} 、 K^{+} 呈负相关。ALB、ALT、UA 与 CK-MB、CK、 Ca^{2+} 、 K^{+} 呈正

相关,BUN、CREA 与 CK-MB、CK、 K^{+} 呈正相关。见表 5。

表 4 男性心肌损伤指标与激素指标、生化指标相关系数					
项目	CK-MB	CK	LDL-C	Ca^{2+}	K^{+}
ALD	0.237	0.453 *	0.098	0.374 *	0.477 *
E2	0.324 *	0.222	0.099	0.249	0.420 *
PRL	0.239	0.450 *	0.003	0.485 *	0.651 *
PROG	0.176	0.264	0.036	0.248	0.458 *

续表 4 男性心肌损伤指标与激素指标、生化指标相关系数

项目	CK-MB	CK	LDL-C	Ca ²⁺	K ⁺
T	-0.149	-0.140	-0.036	-0.268	-0.328*
ALB	0.171	0.283	0.028	0.646*	0.245
GLOB	-0.311*	-0.314*	0.245	-0.168	-0.143
A/G	0.289	0.341*	-0.195	0.404*	0.148
ALP	-0.005	0.257	-0.195	0.313*	0.293
D-BIL	0.116	-0.027	-0.319*	0.108	0.021

注：* $P<0.05$ 。

表 5 女性心肌损伤指标与激素指标、生化指标相关系数

项目	CK-MB	CK	Ca ²⁺	K ⁺
HTG	-0.384*	-0.592*	-0.635*	-0.688*
ALB	0.432*	0.529*	0.635*	0.479*
ALT	0.549*	0.601*	0.374*	0.482*
BUN	0.333*	0.552*	0.243	0.503*
CREA	0.375*	0.558*	0.061	0.364*
UA	0.422*	0.753*	0.335*	0.476*

注：* $P<0.05$ 。

3 讨 论

健康成人暴露在高原环境时,急、慢性心肌损伤的发生较为普遍。低压、低氧、寒冷的极端环境会对人体内分泌系统各靶腺轴激素的分泌产生影响,同时,机体物质代谢也发生显著变化。

心脏是人体高耗能、高耗氧的重要器官,对于缺氧非常敏感。当人体暴露于高原环境时,供氧失衡及其他因素的影响会导致心肌细胞损伤、凋亡甚至坏死^[2]。心肌细胞受损后,细胞膜的通透性增高,各种心肌酶如 AST、CK、CK-MB、HBDH 等从细胞中漏出,其血液中的水平显著增高。有研究表明,由平原急进高原时机体 CK、CK-MB 水平显著升高,经高原习服后,CK、CK-MB 水平显著下降^[3]。本研究结果显示,与男性高原前组比较,男性高原组 CK-MB 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与女性高原前组比较,女性高原组 CK-MB 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与文献[4]结果一致,提示长期高原环境下,机体存在心肌持续缺血缺氧的可能性。男性 CK 水平下降,CK 是肌酸激酶同工酶 MM 型(CK-MM)、肌酸激酶同工酶 BB 型(CK-BB)和 CK-MB 总和,可能是由于高原环境导致男性 CK-MM、CK-BB 水平显著下降^[5]。本研究结果显示,与男性高原前组比较,男性高原组 LDL-C 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),可能与高原环境机体对能量供应需求增加,导致脂质代谢水平上调有关。本研究结果显示,与男性高原前组比较,男性高原组 Ca²⁺、K⁺水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与女性高原前组比较,女性高原组 Ca²⁺、K⁺水平均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示机体电解质稳态失衡心肌电活动受到影响。有研究表明,短期

低氧刺激时,心肌细胞通过细胞膜钙通道开放、心肌细胞肌浆网内 Ca²⁺ 释放至细胞质及 Na⁺-Ca²⁺ 泵将 Ca²⁺ 泵出细胞外维持心肌的正常应激反应。而持续性低氧则会导致心肌病理反应,继而导致心肌细胞电平衡破坏和心律失常^[6]。

下丘脑-垂体-肾上腺轴对体内外环境变化的生理适应是维持人体内环境动态平衡的基础。有研究表明,长期处于高原环境时,肾上腺功能受抑制,CORT 分泌减少,ALD 水平也低于正常^[7-8]。本研究结果显示,与男性高原前组比较,男性高原组 ALD 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。一方面,可能由于低氧状态下,肾上腺分布的交感神经被激活,引起肾上腺髓质血流增加,导致 ALD 的分泌增多^[9];另一方面可能由于高原环境引起机体氧化应激瞬时产生大量活性氧簇,激活 ALD^[10]。ALD 升高可通过作用于矿盐皮质激素受体升高血压,也可导致血管结构改变,包括血管纤维化使心脏等终末器官受损等,由此增加了高原环境下人体心血管系统压力^[11]。除此之外,ALD 还可通过多种信号转导途径如磷脂酰肌醇信号转导途径、钙调磷酸酶途径、核因子 κ B 信号转导途径等,导致高原下心脏结构和功能的改变,从而促进心血管疾病的发展。

急、慢性高原的暴露可引起下丘脑-垂体-甲状腺轴的分泌受到一定程度的影响。由于高原停留时间及海拔的不同,目前有关高原缺氧对甲状腺功能影响的研究结果不尽相同。一般认为下丘脑-垂体-甲状腺系统是一种慢性适应机制,为保证高原环境下机体的代谢消耗,甲状腺功能减退,T3、T4 分泌减少^[12-13];但也有研究表明,驻留高原 1 年后,机体 FT3、FT4、TT3、TT4 及 HS-TSH 水平显著升高^[14]。本研究结果显示,与男性高原前组比较,男性高原组 FT3、HS-TSH 水平下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。与女性高原前组比较,女性高原组 FT3、FT4、HS-TSH 水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。可能是由于低氧使下丘脑及垂体的分泌功能减退,FT3、FT4 下降对垂体分泌 HS-TSH 的负反馈刺激作用不足使其升高。再者,缺氧刺激肾上腺皮质系统分泌增加后,CORT 等激素可抑制 HS-TSH 分泌,进一步降低甲状腺激素的释放。本研究结果显示,与女性高原前组比较,女性高原组 HTG 水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$);与男性高原前组比较,男性高原组 RT3、TGA 水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示可能由于长期低氧环境使机体免疫系统遭到破坏,TGA 错误攻击 HTG 导致机体患自身免疫性甲状腺疾病,以及低 T3 综合征的风险增高。有研究表明,甲状腺激素对心血管疾病具有保护作用,可有效减少心肌梗死后的心肌损伤,其减少可能导致人群心血管系统相关功能异常^[15]。另有研究显示,患有冠心病患者甲状腺疾病发生高于未患病者,且这种关

联主要体现在女性上,男女差异的原因有待进一步研究^[16]。

长期驻留高原,人体下丘脑-垂体-性腺轴的分泌受到抑制。高原环境可通过影响机体内分泌、生殖腺组织细胞结构及代谢、诱导生殖细胞凋亡等多个层面影响生殖功能^[17-18]。有研究表明,由平原移居高原 1 年内,男性 E2、T 水平显著降低,随着驻留时间的延长,E2、T 水平有所回升^[19]。本研究结果发现,与男性高原前组比较,男性高原组 FSH、PRL、PROG 及 E2 水平均升高,T 水平下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示男性生殖功能受到一定影响。分析可能的原因为高原缺氧使男性升高的性激素结合球蛋白与游离 T 结合,使其降低。也有研究发现,常驻高海拔地区 1 年以上者体内脂肪水平升高,体脂率显著增高,而 T 转化为 E2 的关键酶芳香化酶的表达量可以随着机体脂肪量的增加而增加,T 直接或间接发挥作用后,被芳香化酶转化为 E2^[20-21]。由此推测,男性性激素的改变可能与 T、E2 之间的转化密切相关。此外,有研究表明,高海拔居住的女性 E2、T 水平低于中海拔居住的女性^[22]。也有研究表明,高原环境会使女性 E2、T 水平显著增加^[23]。本研究结果显示,与女性高原前组比较,女性高原组 E2 水平明显下降,T 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明高原环境可使女性内分泌紊乱,降低女性生育力。原因尚不清楚,可能与缺氧时 T 的转化有关;可能与缺氧导致 E2 合成酶、雄激素间 E2 转化的氧化酶生成不足有关;可能与机体缺氧导致促性腺细胞分泌减少有关等^[19]。有研究表明,高水平的 T 和低水平的 E2 与女性心血管疾病风险因素相关。高原环境下,T 可能通过刺激血红蛋白形成、引起呼吸障碍、加剧低氧血症等调节机体的适应,E2 则可能限制红细胞的生成^[24]。总之,性激素对心脏的影响有待进一步阐明。

高原特殊环境对人体合成/代谢平衡产生了一定影响。有研究表明,高原环境下,肝脏功能的紊乱与低氧程度呈正比,且男性明显多于女性^[25]。本研究发现,与男性高原前组比较,男性高原组 ALB、A/G 显著下降,GLOB 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。可能原因为高原环境下,空气湿度小、太阳辐射强等因素使机体易脱水,从而导致血液浓缩和血浆渗透压升高。另有研究表明,高原缺氧环境会导致人体正常血清中的 ALB 被破坏,形成缺血修饰白蛋白,后者与冠心病心绞痛及心肌梗死有关,可用于对心肌缺血程度的评估^[26]。肝细胞为人体第三缺氧敏感细胞,高原低压低氧环境及血供不足导致肝功能受损,其可能是本研究受试人群胆红素水平显著升高的主要原因。胆红素被认为是血红蛋白分解代谢的“最终产物”,高原环境下,机体衰老红细胞破坏增多,导致胆红素升高。另一方面,长期驻留于干燥、低氧的高海拔地区会进一步加重肝脏摄取、结合、排泄胆

红素的负担,使血清胆红素水平增高^[27]。有研究表明,游离胆红素具有嗜酸性,可破坏心肌细胞膜,造成心肌损伤^[28]。此外,增高的胆红素可使心肌细胞氧自由基堆积,干扰代谢,胞内三磷酸腺苷活性及对氧的摄取受到抑制,从而使 Ca^{2+} 、 Na^{+} 堆积在细胞内,最终造成心肌细胞的变形、肿胀甚至破裂^[29]。

多项研究表明,高原环境可使直接或间接反应肾小球滤过率的指标(如 BUN、CREA、UA)显著增高^[30-31]。与本研究女性受试者结果一致,提示长期处于高原环境会导致机体肾脏排泄功能受损。其中,人群的血 UA 水平增高及高尿酸血症的患病率显著增加,可能与肾小球滤过率降低、乳酸增高竞争性抑制尿酸的排泄、衰老红细胞代谢及高蛋白食物摄入等有关。此外,本研究结果发现,与女性高原前组比较,女性高原组 GLU 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究发现,在高海拔定居 1 年后,受试者血糖及糖化血红蛋白均显著升高^[32]。也有研究表明,血糖水平与海拔高度呈负相关^[33]。缺氧可通过直接或间接方式诱导胰岛素抵抗,但还可通过胰岛素依赖机制促进 GLU 转运,总之,缺氧对于机体 GLU 影响有待进一步研究。慢性肾功能不全和快速肾功能下降是心血管疾病的独立危险因素,与动脉粥样硬化性心血管不良预后密切相关^[34]。因此,早期筛查肾功能下降对于心肌损伤的识别具有重要意义。

进一步分析受试人群常规体检指标与心肌损伤指标的相关性发现,高原环境下,男性 ALD、部分性激素指标、肝功能指标及女性的甲状腺球蛋白、部分肝肾功指标与心肌损伤存在不同程度的相关性。既往研究表明,ALD、甲状腺激素、性激素、肝功能、肾功能等变化均与心血管系统相关疾病的发生发展密切相关^[35-38]。高原低氧对心肌损伤的影响是多系统、多器官共同作用的结果。因此,后续工作需进一步通过增加观测人群数量、增加低海拔或平原对照组等方式,对常规体检指标进行深入分析,将有望找到高原低氧心肌损伤新的预测模型,为进驻高原作业人员筛选、高原心血管疾病的防治提供理论及参考依据。

参考文献

- [1] CORNWELL W K, BAGGISH A L, BHATTA Y K D, et al. Clinical implications for exercise at altitude among individuals with cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(19): e023225.
- [2] 宋晶慧, 邹登朗, 祁得胜, 等. 高原低氧环境对心肌细胞影响的研究进展[J]. 生态科学, 2023, 42(4): 258-264.
- [3] 杨家树, 刘杰, 戚丽华, 等. 急进高原和高原习服两种状态对心肌损伤指标的影响[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2020, 8(4): 233-236.
- [4] 王延玲, 王荣, 杨锁泉, 等. 急进不同低海拔环境对大鼠心肌的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(3): 312-316.

- [5] 赵中应,冯连世,宗丕芳,等.高原训练对中长跑运动员血清 CK、LDH 及其同功酶的影响[J]. 体育科学,1998(5):70-73.
- [6] 彭莉,邓树勋.持续性低氧对心血管系统的影响[J]. 辽宁体育科技,2002(2):26-27.
- [7] RICHALET J P, LETOURNEL M, SOUBERBIELE J C. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 299(6):R1685-R1692.
- [8] STEELE A R, TYMKO M M, MEAH V L, et al. Global reach 2018: renal oxygen delivery is maintained during early acclimatization to 4,330 m[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(6):F1081-F1089.
- [9] 刘丹,李梅,王玉娥,等.中等度高海拔低氧环境对健康成人血糖、血脂谱及甲状腺激素水平的影响[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(9):1683-1688.
- [10] CARDONA A, BAKER P, KAHWASH R, et al. Evidence of aldosterone synthesis in human myocardium in acute myocarditis[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 275(1):114-119.
- [11] FUNDER J W, REINCKE M. Aldosterone: a cardiovascular risk factor? [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(12):1188-1192.
- [12] VERRATTI V, IETTA F, PAULESU L, et al. Physiological effects of high-altitude trekking on gonadal, thyroid hormones and macrophage migration inhibitory factor (MIF) responses in young lowlander women [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(20):e13400.
- [13] 卜子涵,周浩,张斌,等.高原低氧环境对男性生殖系统损伤的研究进展[J]. 中国性科学,2023,32(9):17-21.
- [14] 贾倩,陈卉宁,崔赛嘉,等.不同高原环境暴露时间对甲状腺激素变化的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2022,29(3):361-364.
- [15] PINGITORE A, IERVASI G, FORINI F. Role of the thyroid system in the dynamic complex network of cardio-protection[J]. *Eur Cardiol*, 2016, 11(1):36-42.
- [16] 于宏杰,钟培松,袁红,等.上海市嘉定区居民甲状腺疾病与心血管疾病及相关危险因素的相关性研究[J]. 实用预防医学,2021,28(1):5-9.
- [17] 邢媛,张菊林,邱雅,等.高原环境对健康成人内分泌激素水平的影响及激素水平变化与生化指标的相关性[J]. 解放军医学院学报,2023,44(3):261-266.
- [18] VERRATTI V, MRAKIC-SPOSTA S, FUSI J, et al. Fertility impairment after trekking at high altitude: a proof of mechanisms on redox and metabolic seminal changes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16):9066.
- [19] 李素芝,蔡志祥,王洪斌,等.移居海拔 3 658 m 对男性激素的影响[J]. 高原医学杂志,2006,16(4):1-3.
- [20] 黄兵.不同海拔青年男性体能核心要素变化分析及综合评价[D]. 天津:天津体育学院,2020.
- [21] 徐晓琳.睾酮的合成和转化在肥胖男性睾酮水平变化中的作用[D]. 济南:山东大学,2017.
- [22] 向玉,杨惠林,马英兰,等.高原不同海拔低氧环境对女性卵巢储备功能与生育力的影响分析[J]. 高原医学杂志, 2022, 32(4):6-10.
- [23] 王晓莉,马慧兰,杨娇娥.高海拔地区女兵训练前后月经紊乱情况分析[J]. 西北国防医学杂志,2014,35(4):310-313.
- [24] DING X H, WANG Y, CUI B, et al. Acute mountain sickness is associated with a high ratio of endogenous testosterone to estradiol after high-altitude exposure at 3,700 m in young Chinese men[J]. *Front Physiol*, 2019, 9(1):1949.
- [25] 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.
- [26] 万芳,高应东.缺血修饰白蛋白的临床应用进展[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(7):823-826.
- [27] 曾仁攀,王丹玲,钱平.高原驻训官兵肝功能损害状况及其与海拔高度的相关性[J]. 武警医学,2023,34(4):291-294.
- [28] 吴应冬.腺苷蛋氨酸联合苦黄注射液治疗病毒性肝炎高胆红素血症的疗效和安全性[J]. 肝脏,2019,24(12):1480-1481.
- [29] 张展,管蓉,薛晓霞,等.新生儿高胆红素血症患儿肝肾功能、心肌标志物与总胆红素的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(12):2047-2050.
- [30] 刘伟丽,蒲玲玲,徐洪宝,等.高原某部军人驻守不同时间血清生化指标分析[J]. 解放军预防医学杂志,2020,38(10):6-8.
- [31] 毛杨兴,余佳宜,冯欢.高原环境对肾功能影响的 meta 分析[J]. 重庆医学,2023,52(3):432-435.
- [32] 贺迎春.高原环境对机体主要生理和代谢指标影响的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
- [33] VAN HULTEN V, VAN MEIJEL R L J, GOOSSENS G H. The impact of hypoxia exposure on glucose homeostasis in metabolically compromised humans: a systematic review[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(2):471-483.
- [34] SARNAK M J, LEVEY A S, SCHOOLWERTH A C, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention[J]. *Hypertension*, 2003, 42(5):1050-1065.
- [35] 马慧元,王楠,杨立霞.醛固酮水平与心血管疾病研究进展[J]. 中国医学创新,2023,20(22):176-180.
- [36] 梁琦,殷艳蓉,雷新军,等.扩张型心肌病不同心功能状态甲状腺激素水平变化及临床意义[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(2):123-128.
- [37] 何春燕.急性高原暴露对心脏功能的影响及与性别关系的研究[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2023.
- [38] 吴坤,梁晓娜,王玲玲,等.冠心病心肌缺血患者心功能与血清生化指标的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2021,29(5):428-432.