

· 综述 ·

高原心血管系统适应性改变的研究进展

陈杰, 何思毅

(西部战区总医院心外科, 四川 成都 610083)

摘要: 暴露于高原严苛的环境条件时, 心血管系统会产生一系列适应性改变以更好的完成氧气输送、能量代谢等, 从而抵抗高原带来的不利影响、满足机体需求。本文通过对高原心血管系统的病理生理学变化、高原心肌适应的分子机制、合并心血管疾病患者的高原建议三个方面进行综述, 拟为高原心血管疾病的干预及治疗提供理论依据, 进而有助于提高高原健康水平和作业能力。

关键词: 高原; 心血管系统; 心肌适应; 慢性缺氧

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2025)01-0104-06

DOI: 10.12125/j.chj.202305010

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202305010>

Research progress in adaptive changes of cardiovascular system in plateau

CHEN Jie, HE Si-yi

(Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital, Western Theater Command, Chengdu 610083, Sichuan, China)

Abstract: Once exposed to the harsh environmental conditions in high altitude, cardiovascular system will undergo a series of adaptive changes to better complete oxygen delivery and energy metabolism, so as to resist the adverse effects of high altitude and meet the body's needs. The present paper gives a comprehensive review about the pathophysiological changes of the cardiovascular system at high altitude, the molecular mechanisms of myocardial adaptation to high altitude, and the recommendations for patients with cardiovascular diseases at high altitude. We intend to provide a theoretical basis for the intervention and treatment of cardiovascular diseases at high altitude, thus helping to improve the health level and working capacity of people at high altitude.

Key words: high altitude; cardiovascular system; myocardial adaptation; chronic hypoxia

高原地区自然环境恶劣, 低压、低氧、高辐射等严重影响着高原人群的健康水平和生存质量。暴露于高原环境时, 心血管系统将会产生一系列适应性改变来抵抗高原环境带来的不利影响以满足机体需求。本文系统综述了高原心血管生理学的最新进展

基金项目: 四川省自然科学基金项目(2022NSFSC1295); 西部战区总医院院管课题(2021-XZYG-B31)

通讯作者: 何思毅, 副主任医师, 主要从事高原心脏病的临床和基础研究 Email: hesiyi@vip.163.com

作者简介: 陈杰, 主治医师, 博士

Email: chenjie181213@sina.com

及可能的分子调控机制, 同时为进入高原地区的潜在人群尤其是罹患心血管疾病的患者提供适当的建议。

1 心血管系统的生理变化

1.1 心输出量及心率 急性暴露于低氧环境, 机体静息时的心输出量是增加的。Naeije 等^[1]在一项 24 例平原健康志愿者的研究中发现, 当暴露于氧浓度为 120 ml/L 的环境时, 被观察对象的动脉氧分压下降至 (40 ± 1) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。每搏输出量没有改变, 心率增加了 18%, 最终导致心输出量

增加了 22%。急进高原后,平均血氧饱和度较低海拔地区降低,平均心率增加^[2]。值得注意的是,心输出量的增加与动脉氧含量的减少成正比,因此最终运输至组织的氧总量保持不变。然而,心血管系统对缺氧的这种反应是临时的,心输出量在几天后就会恢复正常,这种变化会随着时间趋于稳定。高海拔地区的长期旅居者或当地人的心输出量与海平面地区的人没有明显区别,但心率较快、每搏输出量较少。海拔越高,心率增加的越明显^[3]。通过减少每搏输出量和增加心率来维持心输出量可能与缺氧习服过程中累积的呼吸性碱中毒有关,尽管这种不良反应会逐渐减轻。随着高原暴露时间的延长,习服耐受会使得基础心率显著下降^[3]。高原地区人群的心电图通常显示 P 波幅度增加、QRS 轴右偏、右室超负荷和肥大。但有时即使上升到很高海拔,心电图也可能没有变化。海拔和运动可能与室上速和室性早搏有关,但无论在正常受试者或心脏病患者中,危及生命的心律失常的发生率并没有明显增加^[4]。

1.2 心功能 心脏超声的发展和应用为研究高原条件下心功能变化带来了便利。Boussuges 等^[5]研究了 8 例平原健康志愿者在不同海拔高度时的心脏超声检查,结果发现肺动脉压力升高、左心室射血分数正常、双心室收缩和舒张末容积减少,二尖瓣 E/A 比值降低。一项研究观察了 41 例平原健康志愿者 24 h 内急进至 4 559 m 处高原的心脏超声改变^[6],三尖瓣压差从 16 mmHg 上升至 44 mmHg,计算出平均肺动脉压力为 32 mmHg,二尖瓣 E/A 比值从 1.4 下降至 1.1,作者认为这反映出心房收缩的适应性增加,而不是舒张功能的变化。58 例平原健康志愿者暴露于海拔 4 000 m 处后,心脏超声结果显示平均肺动脉压力升高至(20~25)mmHg,右室和左室 E/A 降低,右室等容舒张时间延长,右室 Tei 指数增加,射血分数保持正常,上升至 4 850 m 后,除了肺动脉压升高更多,其他结果基本没有变化^[7]。高原本地人表现出相对较低的肺动脉压和较高的氧饱和度,但双心室的舒张功能变化更明显,左室射血分数降低,伴随更明显的右室的 Tei 指数增加。急性暴露于高原环境可能出现严重的缺氧性肺动脉高压引起高原急性右心衰竭^[8],其特征是右心腔扩张伴间隔位移,下腔静脉扩张伴吸气塌陷消失。高原暴露对平原迁移人群心功能的影响具体表现为左心室收缩功能增加、右心室收缩功能保留、双心室舒张充盈模式改变但充盈压不变,而高原本地人群心功能影响的具体表现为左心室收缩功能降低、右心室收缩功能增加,两组人群心功能变化差别的原因可能

为不同程度的交感神经激活以及长期缺氧对心肌肌力产生的不同影响。

1.3 血压 当短期暴露于高原环境时,缺氧会引起血管的扩张,导致血压下降;而伴随着交感神经的迅速激活,则会引起血管的收缩^[9]。然而,急性高原暴露导致的血压变化较为复杂,在不同的高海拔条件下血压变化并不相同,并且收缩压、舒张压及平均压等的变化可能存在差异。长期暴露于高原地区,高血压的患病率较高,波动于 8.5%~75%^[10]。在 3 000 m 以上的高原地区,海拔每升高 100 m 高血压的发病率就会增加 2%^[11]。一项纳入了 40 845 名生活在 2 400 m 以上地区藏族居民的 meta 分析显示,海拔升高 1 000 m 后收缩压及舒张压将会分别增加 17 mmHg 和 9.5 mmHg^[12]。然而,长期间歇性暴露于高原环境对血压没有长期的影响^[13]。高原环境下血压的升高与血浆去甲肾上腺素的升高呈正比,表明与交感神经的激活有重要关系,但使用 α 受体阻断剂和 β 受体阻断剂并不能使血压完全恢复正常,表明其他原因如红细胞增多症、肾素-血管紧张素系统等也发挥了重要的作用^[4]。

1.4 肺循环 缺氧引起血管收缩导致的肺动脉压力升高是高原缺氧的重要特征。肺动脉压力的升高具有比较大的个体差异,并可能受遗传影响。有研究显示南美人中高原肺动脉高压的发病率为 18%~55%,且在男性中更常见^[14],而拉萨人口的肺动脉压力为(15 $\pm$ 1)mmHg,接近海平面人口的测值。通常,肺血管收缩会导致血液重新分配至通气较好的肺区域,从而提高氧饱和度,当只有一小部分肺部区域受影响时,这是一种有效的代偿机制,然而当整个肺部广泛缺氧时,如急性高原缺氧,血管的整体收缩会导致肺动脉压力升高^[15]。急性缺氧会通过活性氧的变化关闭血管平滑肌中的钾离子通道,随后去极化导致钙离子内流和平滑肌收缩^[15,16]。慢性缺氧会导致肺血管重塑,肺泡壁血管内平滑肌增生可能是慢性缺氧中最先发生的重塑事件之一,并且在缺氧刺激消除后仍会持续^[17]。缺氧会损害内皮细胞膜的完整性,刺激生长因子分泌,从而导致平滑肌细胞增殖和肺血管增厚^[17]。炎症反应在缺氧性肺血管收缩中的作用也很明显,有证据表明慢性缺氧通过表观遗传机制将成纤维细胞维持在激活状态^[18],巨噬细胞的大量浸润导致慢性炎症^[19],从而促进血管的持续重塑。

1.5 冠脉循环 冠脉系统的高摄氧量导致冠状静脉窦是体内氧分压最低的部位之一,心肌缺氧时需要增加更多的氧气输送。当心肌暴露于急性缺氧条

件下时,冠脉血流量会代偿性的增加。Wyss 等^[20]在模拟海拔 4 500 m 高度的急性低氧实验中证实了受试者的冠脉血流量增加,从而维持了冠脉的供血。然而,长时间停留在高海拔地区会减少冠脉血流,但对于冠脉血流储备情况尚未有报道。几项关于南美高原的流行病学调查和临床数据间接表明,冠脉血流即使在长期慢性缺氧情况下仍有充足储备,在这种条件下氧气输送更依赖于红细胞增多引起的动脉氧含量增加。以上结果表明即使暴露于模拟高原环境中,受试者仍有足够的冠脉供氧储备以维持心肌收缩力^[7, 21]。总而言之,正常心肌对低氧暴露具有很好的耐受性。

2 高原心肌适应的分子机制

2.1 缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF)-1 途径 在高原缺氧环境下,心肌细胞对缺氧的生理性适应主要是通过 HIF-1 家族介导的。既往研究发现,当大鼠暴露于 100 ml/L 氧浓度条件下 3 周,其心肌中 HIF-1 α 的 mRNA 及蛋白表达水平显著增高^[22]。当 HIF-1 α 蛋白与缺氧反应元件结合后,能够调节多种靶基因的表达,在代谢调控、炎症反应、线粒体合成、血管生成等方面发挥着重要的作用^[23],从而使心肌达到高原适应。值得注意的是, HIF-1 还有可能会受到氧敏感以外的信号通路调控。Doronzo 等^[24]发现胰岛素通过磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径调节 HIF-1 α 蛋白的合成以及活性,并能增加 HIF-1 α 复合物的稳定性,进而诱导靶基因的表达。在长时间缺氧的大鼠中,心肌 HIF-1 α 会持续升高以调节从脂肪酸到葡萄糖的代谢转换,从而产生 ATP。然而,当它们进入青春期时,胰岛素抵抗的程度增加会减弱 HIF-1 α 的心肌表达,降低了心脏利用葡萄糖的能力,从而扰乱适应性心脏代谢反应,导致心功能障碍^[25]。最近一项临床研究也发现,来自西藏高原地区的儿童在青春期时会伴有左心室功能下降,但是这种功能下降却并未在成年人中观察到^[26]。在这些高海拔人群中,青春期胰岛素抵抗的增加可能减弱心肌 HIF-1 α 信号,从而破坏慢性缺氧下的适应性心脏代谢^[25]。

2.2 线粒体合成途径 线粒体是细胞能量产生的重要场所,高原慢性缺氧可诱导心肌线粒体发生一系列适应性结构和功能变化。由于实验方法和测量指标的不同,目前的研究报道出了不同的结果。通过测量柠檬酸合成酶来检测线粒体的含量,将慢性缺氧大鼠与对照组相比,结果发现左右心室的柠檬

酸合成酶活性相当^[27]。然而,也有研究发现双侧心室线粒体 DNA 与核 DNA 的比例降低,这表明线粒体含量下降^[28]。此外,对线粒体的形态测量分析显示,双侧心室的数值密度增加但平均体积减少,表明体积较小线粒体的数量有显著上升^[28]。在慢性缺氧条件下,线粒体数量的增加被认为是有利的,因为它可以通过增加线粒体的表面积来促进线粒体的氧气运输^[29],而单纯线粒体体积变化对于慢性缺氧心肌的影响仍有待研究。慢性缺氧对线粒体氧化能力的影响也存在争议性。对从缺氧大鼠左心室中分离出的原代心肌细胞进行分析,当采用丙酮酸进行测定时提示线粒体氧化反应增加,而采用棕榈酸进行测定则提示线粒体氧化反应减少^[25]。通过心肌纤维束进行测定,结果表明慢性缺氧会导致线粒体氧化能力的降低^[30]。此外,线粒体内膜上的解偶联蛋白 3(uncoupling protein 3, UCP3)也会因慢性缺氧刺激而表达下降,这种适应性变化减少了质子泄漏,从而提高了线粒体利用氧气的效率^[31]。线粒体利用氧气产生 ATP,在此过程中同时伴随有活性氧(reactive oxygen species, ROS)的出现。在缺氧条件下这一问题更加突出,因为电子传递链受损以及电子与氧之间的失衡会加剧 ROS 的产生。辅酶 Q10(coenzyme Q10, CoQ10)是线粒体氧化过程中重要的电子载体,也是一种有效的抗氧化剂,可以抵消 ROS 的损伤效应^[32]。在慢性缺氧 3 周的大鼠中,心肌细胞内冷诱导 RNA 结合蛋白(cold-inducible RNA binding protein, CIRBP)表达显著降低,导致负责 CoQ10 生物合成的 mRNA 的稳定性下降,从而引起 ATP 合成减少、细胞凋亡增加^[33]。以上结果表明,长期缺氧会导致线粒体重构改变从而损伤心脏的适应性保护反应,这有可能成为高原慢性缺氧心肌保护的重要治疗靶点。

2.3 能量代谢系统 高原慢性缺氧会引起能量代谢系统出现适应性的改变,其中最主要的是磷酸肌酸(phosphocreatine, PCr)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)。慢性缺氧会降低左心室心肌细胞 CK 的总活性,尤其是线粒体 CK 亚型。当小鼠在慢性缺氧条件下生活 3 周,心脏的 PCr/ATP 比值会显著下降^[34],同时伴有糖酵解的增强以及脂肪酸氧化能力的降低^[31],这种有益的代谢系统适应性改变能够维持体内的 ATP 水平,从而减轻缺氧造成的不利影响。在一项以世居高原人群为研究对象的研究中发现,该类人群心脏中 PCr/ATP 比值为正常平原地区人群的一半,即使从高海拔环境中脱适应 1 个月后,这一差异仍保持不变。在以低氧血症为主要表现的艾森曼

格综合征患者中,其PCr/ATP比值也被发现有显著降低^[35]。因此,能量系统在慢性缺氧心肌中会出现适应性的改变,从而赋予心脏更多的代谢弹性以耐受缺氧损伤。

2.4 内质网应激途径 内质网是蛋白质完成折叠的重要场所,当受到慢性缺氧等外界刺激时,内质网中错误折叠蛋白不断累积导致内质网应激。与此同时,内质网本身可以感知这种稳态的失衡,代偿性地激活未折叠蛋白反应进而有利于恢复内质网稳态、促进细胞存活,主要包括以下三个途径:肌醇依赖性激酶1 α (inositol-requiring protein-1 α , IRE1 α)、活化转录因子6(activating transcription factor6, ATF6)和蛋白质激酶R样的内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)。紫绀型先心病患者的主要病理生理特征是慢性缺氧,其心肌中ATF6的表达水平较非紫绀型先心病患者显著升高^[36]。同样的变化也见于慢性缺氧大鼠心肌^[29]以及体外培养的心肌细胞中^[37],这种代偿性地改变还能够抵御心肌缺血再灌注损伤。在慢性缺氧条件下,若ATF6表达抑制或IRE1 α 表达增强,则心肌的代偿性保护作用会消失,进而导致细胞凋亡及死亡^[36, 38]。

3 合并心血管疾病患者的高原建议

即使在平原环境下,低氧血症都会对心血管疾病患者造成致命性的影响,因此从理论上讲高原环境是不利于心血管疾病患者前往及生活的,虽然目前已有的临床证据不多。欧洲心脏病学会于2018年给出了存在心血管疾病的人群接受高原暴露的指南建议^[39]。有学者认为,根据病理生理学基本知识可以总结为四点原则,以帮助医生做出决定,并给他们的心脏病患者关于高原居留的适当建议,具体如下^[40]:①患有因肾上腺素能系统过度激活而加重的疾病,前往高原可能存在风险;②患有与肺动脉高压有关疾病的患者,即使在中等海拔地区也是高危的;③若患者在平原地区也已经存在一定程度的低氧血症,则前往高原是存在风险的;④心率随海拔升高而增加,将会降低冠脉疾病患者的缺血阈值。因此,合并心血管疾病的患者根据不同疾病的类型可能存在不同的前往高原建议。

3.1 高血压 在高海拔地区,体循环受到两种相反的现象影响,即局部缺氧诱导的血管舒张和全身交感神经诱导的血管收缩,这两种因素对局部灌注和全身动脉压力的相对影响在不同的受试者中差别很大^[41]。在控制良好的高血压患者中,通常没有观察到体循环血压的显著升高,在高海拔地区也没有体

循环高血压并发症的报道。此外,在37例患有高血压的年轻男性患者中,完成一个20 d的间歇性常压缺氧计划,可使收缩压和舒张压分别降低22 mmHg和17 mmHg,并且85%的受试者在低氧暴露后,动脉压的下降至少持续了3个月^[42]。在包括了60例高血压患者的672名徒步旅行者中,使用常规血压测量,前往高海拔地区后没有记录到有症状的高血压发作^[43]。因此,当高血压控制良好的患者缓慢暴露在高海拔地区时,其风险并不会显著增加。

3.2 冠心病 目前未有证据表明高海拔能够增加冠心病患者急性冠脉事件的发生率。一项研究纳入了22例冠心病患者,其中15例为经皮冠脉介入术后、7例为冠脉搭桥术后,在进入3 454 m的高原后进行正常的心肺功能锻炼,所有患者均无缺血征象的发生^[44]。同样的结论也在另一项研究中得到证实,该研究纳入了进入4 200 m高原的8例急性心肌梗死患者和7例健康对照^[45]。对于急性心肌梗死的患者,3 546 m的高原环境并没有增加心律失常的风险^[46]。此外,一项针对瑞士高原居民的研究结果显示出生于高海拔地区(高于居住地海拔)能够降低冠心病及中风引起的死亡率,海拔每升高1 000 m则死亡率下降22%^[47]。虽然经过治疗后的稳定期冠心病患者身体状况良好条件下可一定程度耐受高原环境,但也需要逐渐适应才能降低心源性猝死风险^[48]。

3.3 充血性心衰 目前有关高原心力衰竭的报道较少。Agostoni等^[49]发现,38例平均左室射血分数为35%的患者(正常范围为50%~70%),在急性暴露于3 000 m的高原后并没有出现心肌缺血征象、心律失常或急性左心衰发作。NYHA心功能Ⅱ级的稳定型心衰患者在短暂前往3 454 m的高原后,除肺动脉压力有所增加外,也未发现心律失常或心电图异常改变^[44]。因此由目前的证据可以看出,对于稳定性代偿性的心力衰竭患者,高原环境缓慢暴露可能不会明显增加心血管事件的风险。

3.4 肺高压 目前观点普遍认为,在平原环境就已经存在的不论何种类型的肺高压,前往高海拔环境后均有可能恶化。患有先天性或获得性肺循环系统异常的患者在高原暴露下也会存在较高的风险^[40]。有研究发现,NYHA心功能Ⅱ级的稳定型肺高压患者前往海拔2 048 m的环境后虽然可以安全耐受,但仍出现了低氧血症、睡眠呼吸暂停以及缩短的6 min步行距离,夜间氧疗具有一定的疗效,但是需进一步验证^[50]。

3.5 心律失常 有基础心脏病的患者快速进入高海拔环境将会增加室性及室上性心律失常的发生

率^[51],然而在临床预后方面确未见有明显的影响。对于同时合并有基础心脏病的严重心律失常患者,应限制进入 2 500 m 以上的高原^[40]。

3.6 先天性心脏病 在缺氧条件下由于肺动脉以及右心室压力的增高,通过卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)进行的右向左分流可能会加重。在高原肺水肿易感患者中 56% 存在 PFO,而非易感患者中仅为 11%^[52]。紫绀型先心病患者即使在中等海拔地区也会有较高的风险^[53],即使通过心输出量以及血红蛋白的代偿性改变也能够维持一定的氧供^[54],也应限制进入中、高等海拔地区。

4 总结

心血管系统功能的改变是高原暴露的主要变化之一。处于高原环境时,心血管系统的初始变化为心输出量增加,每搏输出量不变,血压可能略有增加。经过一定时间适应后,基础心率会有降低,左右心室功能维持不变。肺动脉压力增加,且随着缺氧时间的延长,肺血管重塑程度会逐渐加剧。心血管系统具有很强的适应性,虽然高原环境增加了心血管系统的负担,但与高原暴露相关的心血管不良事件的实际风险仍有争议。尽管目前的有限的证据表明高原暴露不会明显增加控制良好的高血压患者、冠心病患者及稳定性心衰患者的风险,但对于罹患肺动脉高压、先天性心脏病、恶性心律失常的患者却有较大的危险。鉴于目前相关的临床证据不多,心血管疾病患者前往高原地区应当做足充分的准备。缺氧诱导因子途径、线粒体合成途径、能量代谢途径、内质网应激途径等信号通路在高原心肌适应过程中发挥了重要作用。充分了解高原心血管系统的适应性变化及分子调控机制,将有助于提高高原健康水平和作业能力,并针对性地进行干预及治疗。

参考文献:

- [1] Naeije R, M  lot C, Mols P, et al. Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man[J]. *Chest*, 1982, 82(4): 404 – 410.
- [2] 李景中, 孙 玥, 尼玛曲措, 等. 急进高原卫生应急人员血氧饱和度及心率与高原反应症状发生关系研究[J]. *现代预防医学*, 2020, 47(21): 3871 – 3875.
- [3] 刘安恒, 李高元, 罗建平, 等. 高原海拔及高原驻防年限与青年男性心率及血氧饱和度的相关性分析[J]. *军事医学*, 2017, 41(12): 1017 – 1020.
- [4] Mikolajczak K, Czerwińska K, Pilecki W, et al. The impact of temporary stay at high altitude on the circulatory system[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(8): 1622.
- [5] Boussuges A, Molenat F, Burnet H, et al. Operation Everest III (Comex '97): modifications of cardiac function secondary to altitude-induced hypoxia. An echocardiographic and Doppler study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161(1): 264 – 270.
- [6] Allemann Y, Rotter M, Hutter D, et al. Impact of acute hypoxic pulmonary hypertension on LV diastolic function in healthy mountaineers at high altitude[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(3): H856 – H862.
- [7] Huez S, Faoro V, Gu  nard H, et al. Echocardiographic and tissue Doppler imaging of cardiac adaptation to high altitude in native highlanders versus acclimatized lowlanders[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(11): 1605 – 1609.
- [8] Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, et al. Pulmonary hypertension in acute and chronic high altitude maladaptation disorders[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(4): 1692.
- [9] Naeije R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6): 456 – 466.
- [10] 宋佳颖, 梁 贞, 强巴单增, 等. 高原地区高血压的研究进展[J]. *西藏医药*, 2021, 42(2): 144 – 148.
- [11] Mingji C, Onakpoya IJ, Perera R, et al. Relationship between altitude and the prevalence of hypertension in Tibet: a systematic review[J]. *Heart*, 2015, 101(13): 1054 – 1060.
- [12] Aryal N, Weatherall M, Bhatta YK, et al. Blood pressure and hypertension in adults permanently living at high altitude: a systematic review and meta-analysis[J]. *High Alt Med Biol*, 2016, 17(3): 185 – 193.
- [13] Vinnikov D, Brimkulov N, Krasotski V. Chronic intermittent hypoxia and blood pressure: Is there risk for hypertension in healthy individuals?[J]. *High Alt Med Biol*, 2016, 17(1): 5 – 10.
- [14] Mirrakhimov AE, Strohl KP. High-altitude pulmonary hypertension: an update on disease pathogenesis and management[J]. *Open Cardiovasc Med J*, 2016, 10: 19 – 27.
- [15] Moreno-D  minguez A, Colinas O, Smani T, et al. Acute oxygen sensing by vascular smooth muscle cells[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1142354.
- [16] Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, et al. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease[J]. *Circulation*, 2015, 131(6): 582 – 590.
- [17] Robinson JC, Abbott C, Meadows CA, et al. Long-term health outcomes in high-altitude pulmonary hypertension[J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(1): 61 – 66.
- [18] Li M, Riddle SR, Frid MG, et al. Emergence of fibroblasts with a proinflammatory epigenetically altered phenotype in severe hypoxic pulmonary hypertension[J]. *J Immunol*, 2011, 187(5): 2711 – 2722.
- [19] Zhang MQ, Wang CC, Pang XB, et al. Role of macrophages in pulmonary arterial hypertension[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1152881.
- [20] Wyss CA, Koepfli P, Fretz G, et al. Influence of altitude exposure on coronary flow reserve[J]. *Circulation*, 2003, 108(10): 1202 – 1207.
- [21] Maignan M, Rivera-Ch M, Privat C, et al. Pulmonary pressure and cardiac function in chronic mountain sickness patients[J]. *Chest*, 2009, 135(2): 499 – 504.
- [22] Forkel J, Chen X, Wandinger S, et al. Responses of chronically hypoxic rat hearts to ischemia: KATP channel blockade does not abolish increased RV tolerance to ischemia[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(2): H545 – H551.
- [23] 李 伟, 刘学刚. 心肌细胞慢性缺氧适应性反应的研究进展[J]. *海南医学*, 2016, 27(8): 1289 – 1291.
- [24] Doronzo G, Russo I, Mattiello L, et al. Insulin activates hypoxia-inducible factor-1alpha in human and rat vascular smooth muscle cells via phosphatidylinositol-3 kinase and mitogen-activated protein kinase pathways: impairment in insulin resistance owing to defects in insulin signalling[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(5): 1049 – 1063.

- [25] Liu Y, Luo Q, Su Z, *et al.* Suppression of myocardial hypoxia-inducible factor-1 α compromises metabolic adaptation and impairs cardiac function in patients with cyanotic congenital heart disease during puberty[J]. *Circulation*, 2021, 143(23): 2254 – 2272.
- [26] 齐海英,徐素雅,马如雁,等. 中国高原地区与平原地区儿童心脏解剖和功能以及肺循环血液动力学的比较[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(9): 774 – 781.
- [27] Ferri A, Panariti A, Miserocchi G, *et al.* Tissue specificity of mitochondrial adaptations in rats after 4 weeks of normobaric hypoxia[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2018, 118(8): 1641 – 1652.
- [28] Nouette-Gaulain K, Malgat M, Rocher C, *et al.* Time course of differential mitochondrial energy metabolism adaptation to chronic hypoxia in right and left ventricles[J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(1): 132 – 140.
- [29] 贾维坤,姚 益,曾小飞,等. 慢性缺氧动物模型建立及活化转录因子6在慢性缺氧心肌的表达[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(5): 890 – 893.
- [30] Nouette-Gaulain K, Biais M, Savineau JP, *et al.* Chronic hypoxia-induced alterations in mitochondrial energy metabolism are not reversible in rat heart ventricles[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(1): 58 – 66.
- [31] Cole MA, Abd Jamil AH, Heather LC, *et al.* On the pivotal role of PPAR α in adaptation of the heart to hypoxia and why fat in the diet increases hypoxic injury[J]. *FASEB J*, 2016, 30(8): 2684 – 2697.
- [32] Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, *et al.* Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(3): 164 – 174.
- [33] Liu Y, Xing J, Li Y, *et al.* Chronic hypoxia-induced Ctrp hypermethylation attenuates hypothermic cardioprotection via down-regulation of ubiquinone biosynthesis[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(489): eaat8406.
- [34] Calmettes G, Deschodt-Arsac V, Thiaudière E, *et al.* Modular control analysis of effects of chronic hypoxia on mouse heart[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(6): R1891 – 1897.
- [35] Bowater SE, Weaver RA, Beadle RM, *et al.* Assessment of the physiological adaptations to chronic hypoxemia in Eisenmenger syndrome[J]. *Congenit Heart Dis*, 2016, 11(4): 341 – 347.
- [36] Zhou Y, Jia WK, Jian Z, *et al.* Downregulation of microRNA-199a-5p protects cardiomyocytes in cyanotic congenital heart disease by attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2992 – 3000.
- [37] Jia W, Jian Z, Li J, *et al.* Upregulated ATF6 contributes to chronic intermittent hypoxia-afforded protection against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1199 – 1208.
- [38] Luo G, Jian Z, Zhu Y, *et al.* Sirt1 promotes autophagy and inhibits apoptosis to protect cardiomyocytes from hypoxic stress[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(5): 2033 – 2043.
- [39] Parati G, Agostoni P, Basnyat B, *et al.* Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(17): 1546 – 1554.
- [40] Mallet RT, Bartscher J, Richalet JP, *et al.* Impact of high altitude on cardiovascular health: current perspectives[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2021, 17: 317 – 335.
- [41] Winkler L, Lhuissier FJ, Richalet JP. Systemic blood pressure at exercise in hypoxia in hypertensive and normotensive patients[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(12): 2402 – 2410.
- [42] Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, *et al.* Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(11): 2265 – 2272.
- [43] Keyes LE, Sallade TD, Duke C, *et al.* Blood pressure and altitude: an observational cohort study of hypertensive and nonhypertensive Himalayan trekkers in Nepal[J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(3): 267 – 277.
- [44] Schmid JP, Noveanu M, Gaillet R, *et al.* Safety and exercise tolerance of acute high altitude exposure (3454 m) among patients with coronary artery disease[J]. *Heart*, 2006, 92(7): 921 – 925.
- [45] de Vries ST, Komdeur P, Aalbersberg S, *et al.* Effects of altitude on exercise level and heart rate in patients with coronary artery disease and healthy controls[J]. *Neth Heart J*, 2010, 18(3): 118 – 121.
- [46] 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(8): 1485 – 1491.
- [47] Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M, *et al.* Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland[J]. *Circulation*, 2009, 120(6): 495 – 501.
- [48] Macovei L, Macovei CM, Macovei DC. Coronary syndromes and high-altitude exposure—a comprehensive review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(7): 1317.
- [49] Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, *et al.* Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Med*, 2000, 109(6): 450 – 455.
- [50] Lichtblau M, Saxer S, Latshang TD, *et al.* Altitude travel in patients with pulmonary hypertension: randomized pilot-trial evaluating nocturnal oxygen therapy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 502.
- [51] Faulhaber M, Flatz M, Gatterer H, *et al.* Prevalence of cardiovascular diseases among alpine skiers and hikers in the Austrian Alps[J]. *High Alt Med Biol*, 2007, 8(3): 245 – 252.
- [52] Scherrer U, Allemann Y, Jayet PY, *et al.* High altitude, a natural research laboratory for the study of cardiovascular physiology and pathophysiology[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(6): 451 – 455.
- [53] Harinck E, Hutter PA, Hoortje TM, *et al.* Air travel and adults with cyanotic congenital heart disease[J]. *Circulation*, 1996, 93(2): 272 – 276.
- [54] Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, *et al.* Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines[J]. *Heart*, 2007, 93(12): 1599 – 1603.

(收稿日期: 2023-05-04; 接受日期: 2023-07-04)