

研究论文

高海拔地区(4 100 m)不同健康人群微循环特征及其体液因子的变化

何宗钊¹, 马四清¹, 邓莉^{2,*}, 王皓¹, 李欣慧¹, 徐颖¹

¹青海省人民医院重症医学科, 西宁 810007; ²青海大学附属医院麻醉科, 西宁 810012

摘要: 本研究旨在探讨青海省果洛藏族自治州(海拔4 100 m)三个不同健康人群(世居藏族、久居汉族、移居武警)舌下微循环特征及其体液因子的变化。选取青海省果洛藏族自治州30名年龄为(45.62 ± 10.15)岁的世居藏族健康人为世居组, 22名年龄为(46.23 ± 8.59)岁的久居汉族健康人为久居组, 23名年龄为(43.45 ± 8.31)岁的移居武警健康人为移居组; 均抽取静脉血进行血常规分析: 白细胞(white blood cell, WBC)计数、红细胞(red blood cell, RBC)计数、血红蛋白浓度(hemoglobin, HGB)、红细胞压积(hematocrit, HCT)、血小板(platelet, PLT)计数、中性粒细胞比例(NEUT); ELISA检测血清体液因子内皮素1(endothelin-1, ET-1)、CD31、CD34、CD105、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、NO、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)等指标的变化; 应用连续无创血流动力学监测仪连续测定体循环心输出量(cardiac output, CO)、心脏指数(cardiac index, CI)、心率(heart rate, HR)、每搏量(stroke volume, SV)、脉压变化率(pulse pressure variation, PPV)、全身血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)、平均动脉压(mean artery pressure, MAP)等指标变化; 应用脉氧监测仪检测脉搏血氧饱和度(SPO₂); 同时用旁流暗视野成像(sidestream dark-field imaging, SDF)监测技术观察舌下微循环总血管密度(total vascular density, TVD)、灌注血管密度(perfused vessel density, PVD)、灌注血管比例(proportion of perfused vessels, PPV)、微血管流动指数(microvascular flow index, MFI)等指标变化。结果显示, 高海拔地区不同健康人群体循环指标比较无显著差异; 与世居组比较, 久居组和移居组微循环TVD、PVD明显增加($P < 0.05$); 与世居组和久居组比较, 移居组血常规指标WBC、RBC、HGB、HCT明显升高($P < 0.05$), 与久居组和移居组比较, 世居组的PLT明显升高($P < 0.05$); 与世居组比较, 移居组血清体液因子CD105、VEGF明显升高($P < 0.05$), 与久居组和移居组比较, 世居组的NO明显升高($P < 0.05$)。以上结果提示, 高海拔地区不同健康人群微循环(TVD、PVD)、血常规(WBC、RBC、HGB、HCT)和体液因子(CD105、VEGF)比较具有明显差异, 特别是久居与移居人群在低压低氧环境下微循环增加、红细胞增多、促血管生成因子增高, 这种特征性的变化具有特殊的生理意义, 对救治高原地区不同人群感染性休克及慢性高原病具有指导价值。

关键词: 高海拔; 不同人群; 健康人; 微循环; 体液因子

中图分类号: R331.3; R322.1+3; [R34]

Microcirculation characteristics and humoral factors of healthy people from different populations at high altitude (4 100 m)

HE Zong-Zhao¹, MA Si-Qing¹, DENG Li^{2,*}, WANG Hao¹, LI Xin-Hui¹, XU Ying¹

¹Department of Critical Care Medicine, Qinghai People's Hospital, Xining 810007, China; ²Anesthesiology Department, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810012, China

Abstract: The present study was aimed to observe the characteristics of sublingual microcirculation and the changes of humoral

Received 2020-12-13 Accepted 2021-06-07

This work was supported by the Key Research and Development and Translational Project of Qinghai Province (No. 2019-SF-132), Research Program of Health Commission of Qinghai Province (No. 2020-WJZDX-03), the Natural Science Foundation of Qinghai Province (No. 2016-ZJ-905), and Innovation and Pioneering Team of Critical Care Medicine for the Prevention and Treatment of Altitude Hypoxia Damage (No. 2020-66).

*Corresponding author. Tel: +86-971-6230648; E-mail: 541251777@qq.com

factors in healthy people of three different high altitude populations. Three groups of healthy subjects in Guoluo area of Qinghai province (4 100 m) were included: Tibetan group: 30 Tibetans, (45.62 ± 10.15) years old; Han group: 22 two-generation of Han immigrants, (46.23 ± 8.59) years old; migrant group: 23 migrants living at high altitude for 2–5 years, (43.45 ± 8.31) years old. Blood routine test was performed to determine white blood cell (WBC) count, red blood cell (RBC) count, hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), platelet (PLT) count, and neutrophil (NEUT) count. The changes of serum humoral factors including endothelin-1 (ET-1), CD31, CD34, CD105, vascular endothelial growth factor (VEGF), nitric oxide (NO) and noradrenaline (NE) were detected by ELISA. Continuous noninvasive hemodynamics monitor was used to continuously measure the changes of systemic circulation indexes: cardiac output (CO), cardiac index (CI), heart rate (HR), stroke volume (SV), pulse pressure variation (PPV), systemic vascular resistance index (SVRI), and mean arterial pressure (MAP). Blood oxygen was measured by pulse oximeter. Sublingual microcirculation indexes including total vascular density (TVD), perfused vessel density (PVD), proportion of perfused vessels (PPV), and microvascular flow index (MFI) were determined by sidestream dark field imaging. The results showed that there were no difference in systemic circulation among the 3 groups. Compared with Tibetan group, TVD and PVD of microcirculation in Han group and migrant group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with Tibetan group and Han group, WBC, RBC, HGB and HCT of migrant group were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with Han group and Migrant group, PLT of Tibetan group was significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the Tibetan group, the levels of serum humoral factors CD105 and VEGF were significantly higher in the migrant group ($P < 0.05$), while compared with Han and migration groups, NO in Tibetan group was significantly increased ($P < 0.05$). It is suggested that there were significant differences in microcirculation (TVD, PVD), blood routine (WBC, RBC, HGB, HCT) and humoral factors (CD105, VEGF) among different populations in high altitude area. Importantly, the increased microcirculation, erythrocytosis and increased pro-angiogenic factors due to hypoxic environment were observed in long-term residents and migrants, except for permanent residents. These physiological changes have clinical significance in the treatment of septic shock and chronic altitude sickness for different plateau populations.

Key words: high altitude; different populations; healthy person; microcirculation; humoral factor

微循环是由循环系统的最小血管、小动脉、毛细血管和直径小于 100 μm 的小静脉组成, 是人体循环系统最基本的结构和终端, 是血液和组织间进行物质交换的最小功能单位^[1]。微循环的存在和意义以及在危重疾病早期的改变, 包括脓毒症和心力衰竭, 已被广泛探索^[2]。在监测“休克”方面, 长期单一的传统血流动力学(体循环)监测似乎不够, 如何维持体循环稳态, 建立良好的体循环-微循环耦联, 保障组织器官氧供氧耗平衡贯穿始终^[3]是目前救治休克患者的新关注。同时, 微循环最主要的功能是氧输送, 机体输送氧的效率取决于微循环的流量与毛细血管密度的氧弥散效应。氧气向组织的输送是体循环和微循环内对流流动的综合过程, 然后是沿着分压梯度向代谢细胞扩散的结果^[4]。因此, 微循环有可能成为监测器官灌注和治疗效果的重要附加靶点; 表明微循环监测可能是传统血流动力学监测的潜在临床重要延伸。

由于高原特殊的地理位置, 大气压、大气中氧分压等因素, 使地处高原的人体长期处在低氧环境, 许多生理指标会出现明显的改变。机体在高原低氧下可引起微血管和微血流发生改变。微循环的结构和数目变化是人体适应高原低氧变化的主要生理调

节。在高海拔地区长期低氧环境下, 体内微血管密度持续增加^[5], 同时我们的早期研究发现高原与平原地区健康人微循环存在天然的差异^[6]。

本研究目的是通过检测高海拔地区不同健康人群舌下微循环特征及其体液因子的变化, 探讨高海拔地区不同人群间的舌下微循环及分子生物学差异意义, 为高原不同人群重症患者微循环复苏寻找形态学及分子生物学方面的生理学依据, 能够在救治高原不同人群危重疾病及严重脓毒症微循环复苏时提供帮助, 提高高原地区危重病患者救治率。

1 材料与方法

1.1 研究设计 选取青海省果洛藏族自治州(海拔 4 100 m)世居藏族健康人(世居组)30名(男 19名、女 11名), 年龄(45.16 ± 10.35)岁; 久居汉族健康人(久居组)22名(男 13名、女 9名), 年龄(46.25 ± 8.59)岁; 移居武警健康人(移居组)23名(男 19名、女 4名), 年龄(43.45 ± 8.31)岁, 检查前均无明显心肺功能异常。这项研究得到了青海省人民医院伦理委员会的批准, 每位志愿者参与研究前已告知研究目的、检查过程和风险, 认真阅读并签署了书面知情同意书。

1.2 纳入标准 纳入标准: 不患有任​​何基础病的健康人, 年龄 ≥ 18 岁、 ≤ 60 岁, 藏族志愿者均为世居(世代)在当地, 汉族志愿者均为久居(两代以上)在当地, 武警志愿者均为移居(2~5年, 移居前均生活在低海拔地区)在当地。均没有交替生活在高原与平原。排除标准: 年龄 < 18 岁的患者; 口腔内严重出血的患者; 妊娠期患者; 既往史有明确心脏疾病、神经系统疾病、精神心理疾病、癫痫、慢性肝、肾功能不全者。

1.3 体循环监测 采用 CNAPTM-Monitor 500 (CN-Systems Medizintechnik, 奥地利) 连续无创血流动力学监测仪连续监测体循环指标: 右上臂安置测压袖带, 并在右食指、中指安置测压指套, 通过 CNAPTM-Monitor 500 连续测定心输出量(cardiac output, CO)、心脏指数(cardiac index, CI)、心率(heart rate, HR)、每搏量(stroke volume, SV)、脉压变化率(pulse pressure variation, PPV)、全身血管阻力指数(systemic vascular resistance index, SVRI)、平均动脉压(mean artery pressure, MAP); 采用脉氧监测仪检测脉搏血氧饱和度(pulse oxygen, SPO₂)。

1.4 微循环监测方法

1.4.1 旁流暗场成像(sidestream dark field imaging, SDF) SDF 技术和后续的图像分析符合国际共识^[7]。SDF (Microscan[®]; MicroVision Medical, 荷兰) 是一种手持活体的显微镜, 使舌下微循环直接可视化^[8]。可视化的面积是 1 mm²。用纱布温和去除舌下的唾液和其他分泌物, 设备置于舌下区域, 要获得理想的图像应符合以下 5 点: (1) 每个受试者观察舌下 3 个部位(左、中、右); (2) 避免探头压力对血流的影响; (3) 及时清除接触面的分泌; (4) 仔细调节焦点和对比度; (5) 高质量的影像记录技术。至少记录 3 个区域的舌下视频, 每段至少 20 s, 并储存在硬盘, 使用 AVA 3.0 软件(MicroVision Medical) 进行视频分析。视频剪辑是离线分析, 由两个随机研究人员随机顺序分析, 以防止耦合。

1.4.2 监测指标获取方法^[9] 将所采集的舌下微循环视频片段按照随机、双盲法进行分析。使用半定量评分表, 即血管直径分类如下: 小: 10~20 μm ; 中: 21~50 μm ; 大: 51~100 μm ; 更大: 100~10 000 μm 。血流速度分级如下: 无流(no flow) = 0 分, 间歇流(intermittent flow) = 1 分, 缓慢流(slugish flow) = 2 分, 连续流(continuous flow) = 3 分, 以此定义每一根血管血流速。每个人舌下微循环视频分析 3 幅图,

然后取平均值。监测舌下微循环如下指标: 总血管密度(total vascular density, TVD): 总血管数/总面积; 灌注血管密度(perfused vessel density, PVD): 流速分级满足 2 分和 3 分的血管数/总面积; 灌注血管比例(proportion of perfused vessels, PPV): 流速分级满足 2 分和 3 分的血管数/总血管数; 微血管流动指数(microvascular flow index, MFI): 探测到象限流速之和/探测到的总象限数。

1.5 血液常规分析 抽取静脉血后, 采用日本 Sysmex XE-2100 全自动五分类血细胞分析仪, 采用鞘流电阻抗/射频技术和半导体激光流式细胞技术, 测定血常规指标: 白细胞(white blood cell, WBC) 计数、红细胞(red blood cell, RBC) 计数、血红蛋白(hemoglobin, HGB) 浓度、红细胞压积(hematocrit, HCT)、血小板(platelet, PLT) 计数、中性粒细胞比例(NEUT)。

1.6 体液因子指标检测 抽取静脉血后, 采用多功能酶标仪 RT-6500 (雷杜生命科学股份有限公司, 深圳), 采用 ELISA 法检测体液因子指标, 检测如下指标: 内皮素 1(endothelin-1, ET-1)、CD31、CD34、CD105、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、NO、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)。

1.7 统计学处理 实验数据用 SPSS 22.0 统计软件处理。符合正态分布的计量资料用 mean \pm SD 表示, 三组间比较采用单因素方差分析进行比较, 并用 SNK 进行两两比较; 非正态分布的计量资料采用 *P*50 (*P*25, *P*75) 表示, 三组间比较采用 Kruskal-Wallis 单因素 ANOVA (K 样本) 进行分析; 计数资料采用四格表或行 \times 列表 χ^2 检验进行分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 高海拔地区不同健康人群体循环比较

连续无创血流动力学监测仪监测结果显示, 高海拔地区(4 100 m) 不同健康人群之间体循环指标比较无明显统计学差异(表 1)。

2.2 高海拔地区不同健康人群微循环比较

高海拔地区(4 100 m) 不同健康人群舌下微循环比较结果显示, 与世居组比较, 久居组的 TVD、PVD 明显增加($P < 0.05$); 与世居组比较, 移居组的 TVD、PVD 明显增加($P < 0.01$); 与久居组比较, 移居组的 TVD、PVD 无差异; 三组 PPV、MFI 两

两比较无统计学差异 (图 1、2)。

2.3 高海拔地区不同健康人群血常规比较

高海拔地区 (4 100 m) 不同人群健康人血常规

比较结果显示: 与世居组和久居组比较, 移居组的 WBC、RBC、HGB、HCT 明显升高 ($P < 0.05$); 与久居组和移居组比较, 世居组的 PLT 明显升高

表1. 海拔4100 m不同健康人群体循环比较

Table 1. Comparison of systemic circulation in healthy people among different populations at altitude of 4 100 m

	Tibetan group ($n = 30$)	Han group ($n = 22$)	Migrant group ($n = 23$)
CO (L/min)	6.15 ± 1.16	5.73 ± 1.17	6.12 ± 1.00
CI (L/min/m ²)	3.45 (3.17, 4.02)	3.30 (2.93, 4.23)	3.40 (3.10, 3.70)
HR (beats/min)	78.50 (70.75, 85.00)	79.00 (70.75, 84.50)	78.00 (72.00, 80.00)
SV (mL/beat)	73.00 (66.75, 80.00)	69.00 (65.75, 82.75)	80.00 (65.00, 92.00)
PPV (%)	10.00 (8.00, 13.00)	10.00 (8.50, 15.00)	10.00 (9.00, 12.00)
SVRI (dyne*s*m ² /cm ⁵)	1 872 ± 418	2 037 ± 420	2 087 ± 355
MAP (mmHg)	84.50 (81.00, 90.75)	88.50 (82.75, 99.75)	95.00 (81.00, 99.00)
SPO ₂ (%)	91.00 (88.75, 93.00)	92.00 (89.75, 92.00)	92.00 (90.00, 92.00)

CO: cardiac output; CI: cardiac index; HR: heart rate; SV: stroke volume; PPV: pulse pressure variation; SVRI: systemic vascular resistance index; MAP: mean arterial pressure; SPO₂: pulse oxygen. Mean ± SD, P50 (P25, P75).

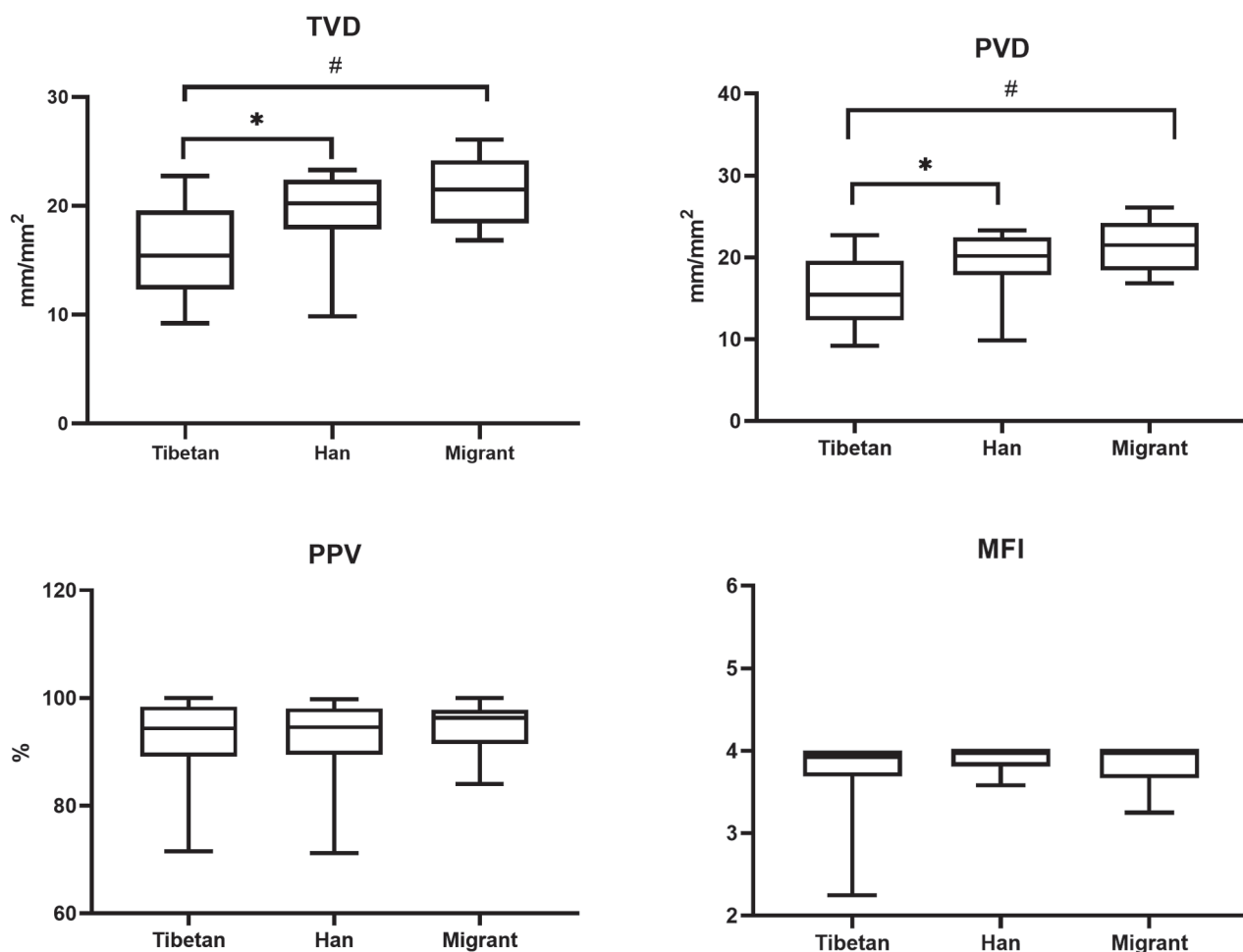


图 1. 海拔4 100 m不同健康人群微循环的比较

Fig. 1. Comparison of microcirculation in healthy people from different populations at altitude of 4 100 m. TVD: total vascular density; PVD: perfused vessel density; PPV: proportion of perfused vessels; MFI: microvascular flow index. Tibetan group: $n = 30$; Han group: $n = 22$; Migrant group: $n = 23$. Mean ± SD, P50 (P25, P75). * $P < 0.05$, # $P < 0.01$.

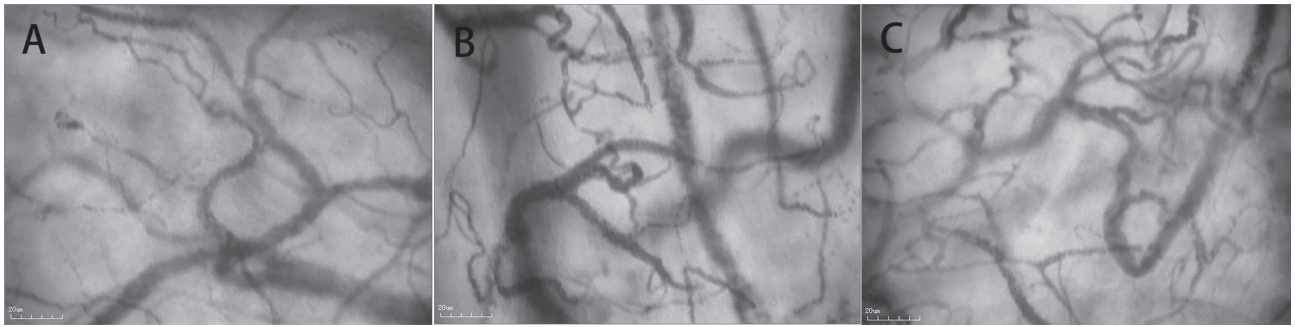


图 2. 海拔4 100 m不同健康人群舌下微循环

Fig. 2. Schematic diagram of sublingual microcirculation in three groups of healthy people at altitude of 4 100 m. A: Tibetan group; B: Han group; C: Migrant group. Scale bar, 20 μ m.

($P < 0.05$)；与世居组比较，久居组的 WBC、RBC、HGB、HCT 无显著差异；与久居组比较，移居组的 PLT 无显著差异；三组 NEUT 无统计学差异 (图 3)。

2.4 高海拔地区不同健康人群体液因子比较

高海拔地区 (4 100 m) 不同健康人群体液因子比较结果显示：与世居组比较，移居组的 CD105、VEGF 明显升高 ($P < 0.05$)，与久居组比较，移居组的 CD105、VEGF 无差异；与世居组比较，久居组和移居组 NO 明显降低 ($P < 0.05$)，与久居组比较，

移居组的 NO 无差异；三组 ET-1、CD34、CD31、NE 两两比较无统计学差异 (图 4)。

3 讨论

青藏高原是亚洲内陆高原，是中国最大、世界海拔最高的高原，平均海拔 4 000 m 以上，高原具有低氧、低气压、高寒、强辐射、昼夜温差大等特点，其中因高原低氧引起的缺氧对人体造成了严重的生理压力。藏族人居住于高原时间最长的群体，藏族人与居住在安第斯山、落基山人的高原人群相比，

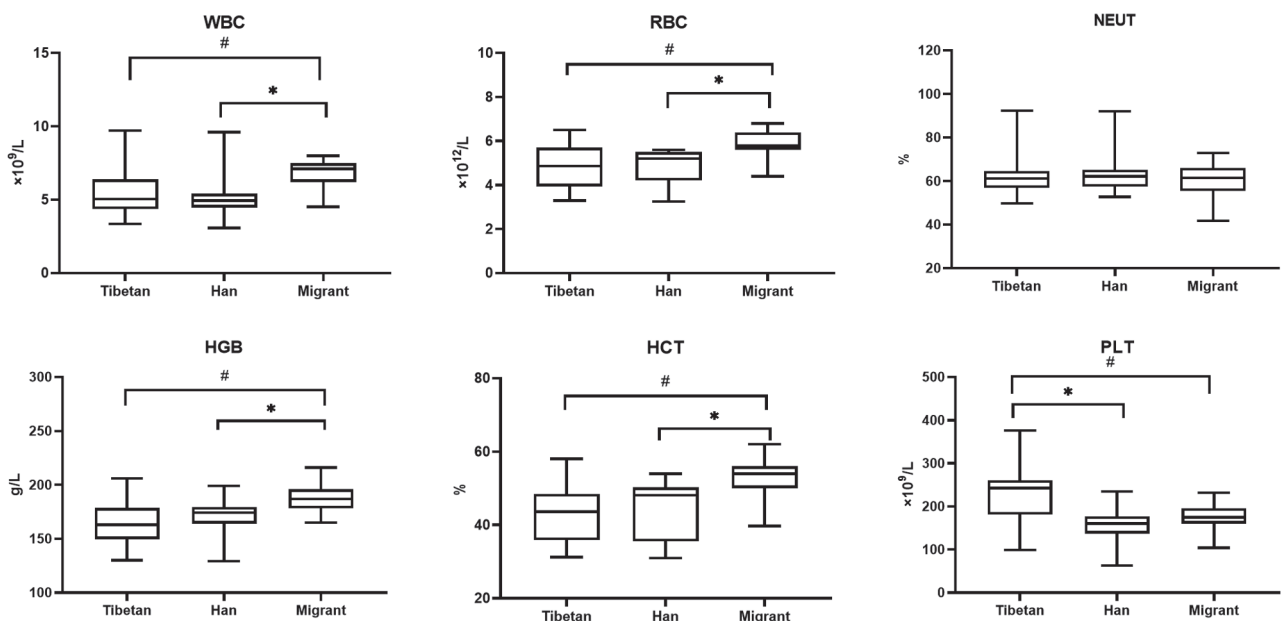


图 3. 海拔4 100 m不同健康人群血常规比较

Fig. 3. Comparison of blood routine examination among healthy people at altitude of 4 100 m altitude. WBC: white blood cell; RBC: red blood cell; NEUT: neutrophil percentage; HGB: hemoglobin; HCT: hematocrit; PLT: platelets. Tibetan group: $n = 30$; Han group: $n = 22$; Migrant group: $n = 23$. Mean \pm SD, P_{50} (P_{25} , P_{75}). * $P < 0.05$, # $P < 0.01$.

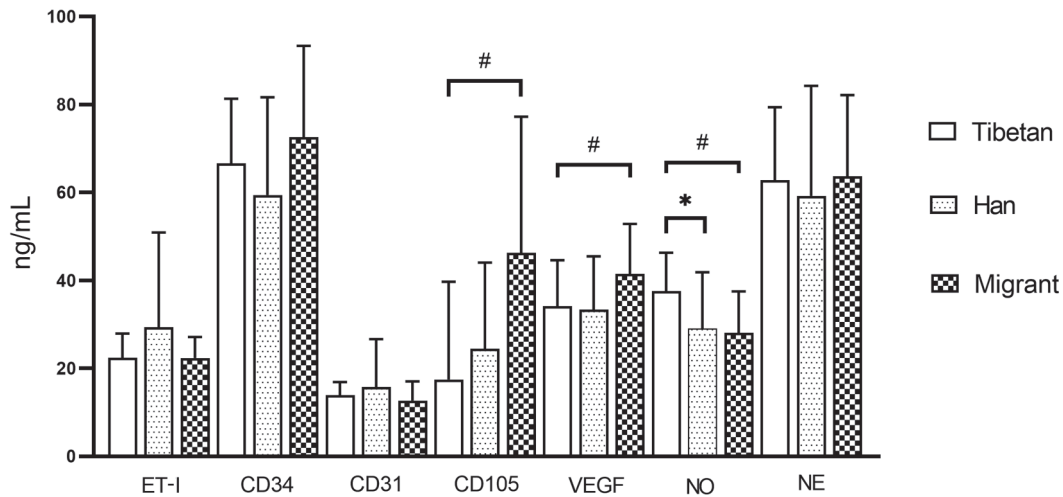


图 4. 海拔4 100 m不同健康人群体液因子比较

Fig. 4. Comparison of humoral factors among healthy people at altitude of 4 100 m. ET-1: endothelin-1; VEGF: vascular endothelial growth factor; NO: nitric oxide; NE: noradrenaline; Tibetan group: $n = 30$; Han group: $n = 22$; Migrant group: $n = 23$. Mean \pm SD, P_{50} (P_{25} , P_{75}). * $P < 0.05$, # $P < 0.01$.

有较少的宫内发育受阻, 较好的新生儿氧合, 较高的通气和低氧通气反应, 较低的肺血管压力和阻力及对慢性高山病的不敏感性, 这都显示出藏族人群具有较佳的生理适应模式^[10]。既往研究显示, 与低海拔地区相比, 高海拔地区人群中血管血流量减少^[6]; 机体对高原低氧最早的反应及代偿是从循环和呼吸系统开始, 本研究主要探讨高海拔地区不同健康人群微循环及其体液因子的变化。

本研究结果显示, 同处 4 100 m 高海拔地区不同人群 (世居组、久居组和移居组) 之间微循环指标比较无显著差异; 但久居汉族及移居武警 WBC、RBC、HGB、HCT 明显升高, 同时 PLT 均明显低于藏族人群; 同时在微循环监测中发现久居汉族和移居武警 TVD、PVD 明显高于世居藏族, 并发现久居汉族和移居武警血流速度明显低于世居藏族人群。结合升高的 RBC、HGB、HCT, 推测久居汉族及移居武警依赖于增加的微循环、增加的红细胞实现代偿低氧环境下的机体氧输送。体液因子检测结果显示, 移居武警的 CD105、VEGF 较其他两组明显升高, 但世居藏族的 NO 较其他两组明显升高; 这样的结果是非常有意义的, 移居健康人群通过体液因子的增加调节实现微循环的增加, 并且通过增加红细胞而完成携氧能力的增加, 通过体液因子的刺激、微循环的增加、红细胞的增多等多方位的改变, 最终实现了适应高原低氧环境下的氧输送能力

的提升; 然而, 世居健康人群仅仅通过扩张血管, 就可以实现轻快的血液流动, 最终完成氧输送。

在正常情况下, 组织灌注的调节机制由血管密度 (扩散成分) 和流动 (对流成分) 决定。那么正常情况下毛细血管密度和流量如何适应? 在健康的情况下, 微循环负责调节灌注以满足局部氧气需求。这是通过增加和减少毛细血管数量, 关闭或限制供氧量低的毛细血管的流量, 以及增加高氧需求量区域的流量来实现的。在缺氧或出血期间, 毛细血管密度在慢性缺氧时^[11]或在剧烈运动时增加^[12], 微循环的异质性增加了近 10%^[13]。

血流速改变可能是一种适应性反应, 适用于增加红细胞向组织转运时间, 提高氧含量扩散。在毛细血管和线粒体之间的分压梯度降低的情况下, 通过毛细血管网络的延长行程可能会增强氧气的释放。相比之下, 世居藏族人群似乎利用轻快的流量来维持局部的氧气输送^[4]。反过来, 这可能解释了长期暴露于低压低氧条件下该人群中的 HGB 浓度较低^[14]。毫无疑问, HGB 浓度增加会增加动脉血氧含量; 但是, HCT 升高会增加血液黏度, 改变其流变性; 我们推测机体为了增加携氧能力适应性红细胞增生, 同时为改善红细胞在血管内的流动速度, 会出现血小板的明显减少, 这在本研究中得到了证实。同时, 考虑藏族人群红细胞携氧能力较特殊, 可能有别于其他人群, 需在未来的研究中深入探讨

和研究。

ET-1 是一种由 21 个氨基酸残基组成的活性多肽, 主要由血管内皮细胞合成, 具有强烈的收缩血管作用^[15]。ET-1 可以强烈收缩局部微血管, 使局部组织缺血, 参加组织损伤过程^[16]。反之, 组织缺血、缺氧状态诱导了 ET-1 的产生^[17]。研究发现 NO 具有拮抗 ET-1 的作用, 在正常生理状态下, 两者共同调节血管内皮舒缩平衡, 维持正常血管张力和器官血液供应^[18]。本研究结果显示, 高海拔地区藏族人群血液 NO 明显升高, NO 具有保护微循环和调节血管张力的作用, 促进血液流动, 增加氧输送; 其他两组则通过明显增加微循环, 从而调节机体缺氧状态下的氧输送; 在高原低氧环境下, 机体没有诱导 ET-1 的明显升高。

评估组织中新生血管的金标准是用特异性内皮细胞标记物如 CD31、CD34 和 CD105 进行微血管密度 (microvessel density, MVD) 检测^[19]。CD34 是一种跨膜蛋白, 属于钙黏蛋白家族, 其在血管内皮细胞的细胞膜表面特异性表达, 其表达水平可以反映局部组织的 MVD, 从而反映局部组织的血供情况^[20]; CD31 是分子量为 130 kDa 的糖蛋白, 是血管内皮细胞、血小板的黏附分子 1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1, PECAM-1), 被广泛用于评估肿瘤血管密度的内皮标记^[21]; CD105 是一种细胞膜糖蛋白, 通过调节细胞增殖、分化和迁移来调节血管生成^[22]; CD31、CD34 是广泛的内皮细胞标记物, 在所有血管内皮细胞均有表达。CD105 仅在活化增殖的血管内皮细胞和胎盘滋养层细胞中高表达, 在静止血管中弱表达或完全不表达^[23]。世界卫生组织发现 CD105 是血管生成的最佳标记物, 是无病生存的重要预测因子, 其预测作用优于 CD34^[24]。Miyata 等^[25]研究发现, CD31 和 CD34 仅在 VEGF 高表达的肌肉浸润性疾病中反映血管生成状态, 而在非肌肉浸润性疾病中则没有发现显著差异。VEGF 是一种糖蛋白, 具有较强的血管生成、有丝分裂和血管通透性增强作用; 研究表明慢性缺氧对 VEGF 具有明显的诱导作用^[26]。本研究结果显示, 在高海拔地区移居武警人群中血液 CD105 及 VEGF 明显升高, 其与舌下微循环增加密切相关, 可能的机制是低氧环境诱导 CD105 及 VEGF 表达增加, 从而促使微循环明显增生, 提高机体氧输送能力。

有研究报道, NO 在肠道微循环障碍时可有效减缓红细胞流速并增加微循环流量^[27], 同时, 本研

究中世居藏族人群 NO 结果与早期观察到的西藏高原人血液中 NO 代谢物浓度升高的结果一致^[28], 表明世居藏族增加的 NO 可能是数千年来进化适应的结果。最近关于在低海拔地区补充膳食硝酸盐后降低运动氧消耗和提高线粒体效率的报道^[29, 30], 支持藏族人群高亚硝酸盐 / 硝酸盐水平可能有益于适应低氧环境的观点。因此, NO 产生升高可能不是高地人独有的, 而是人类对缺氧的整体生理反应的一部分。藏族人群增高的 NO 水平可能有以下作用: (1) 降低运动过程中的氧气消耗和提高氧气利用率; (2) 增加微循环血流。此外, 我们还发现, NO 水平的升高与微循环血流的变化有关, 这就是藏族微循环血流轻快的原因之一, 这可能改善局部组织氧输送^[31]。我们推测低海拔健康人群通过增加 NO 来适应高海拔低氧环境, 但应进一步与低海拔健康人进行对比研究。

细胞缺氧伴连续器官功能障碍或损伤是危重疾病中普遍存在的问题。临床救治中能够指导患者管理的决策, 通常除了炎症或急性组织损伤指标外, 很少有生物标志物可用于指导这一过程。因此, 系统地识别和研究参与健康个体低氧适应途径的微循环及体液因子特征可能是理解危重患者适应氧可用性降低的关键, 并有助于确定新的治疗靶点。在这方面, 本研究结果显示, 高海拔地区世居藏族人群通过轻快的血流速及提高 NO 更好地适应高原生活, 而久居及移居人群通过增加微循环及 HGB 适应高海拔低氧, 同时体液因子 CD105、VEGF 的增加也能表达微循环增生的特征改变。由于在高海拔地区的移居武警及久居汉族健康人微循环增加, 在脓毒症疾病状态下由于血管张力下降, 全身血容积明显增加, 休克状态更加严重, 救治时需要早期监测并及时补充血容量和应用血管活性药物; 而世居藏族人群由于血中 NO 明显升高, 休克早期对缺氧及微循环流量有更好的调节, 然而随着病程的进展, 休克所致的器官功能将进一步损伤, 对于藏族高危患者应有别于普通患者的诊治策略, 需更早期评估微循环改变, 早期干预缺氧进程, 可能对改善患者预后有益。目前的研究仍无法全面、内在、深入地揭示人体对缺氧适应的机制, 需在未来的研究中增加低海拔人群、不同人群之间的对比研究。

综上所述, 高海拔地区低氧环境对于人体微循环及其体液因子造成明显的影响, 然而不同人群其微循环及血常规和体液因子的改变又不尽相同, 这

种特征性的改变在疾病状态下，必然产生不同的病理反应，针对高海拔地区不同人群感染性休克及慢性高原病治疗方案应区别对待。

参考文献

- De BD, Donadello K, Taccone FS, Tascon GO, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1(1): 27.
- Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, Donati A, Dubin A, Shapiro NI, Pearse RM, Machado FR, Fries M, Akarsu-Ayazoglu T, Pranskunas A, Hollenberg S, Balestra G, van Iterson M, van der Voort PH, Sadaka F, Minto G, Aypar U, Hurtado FJ, Martinelli G, Payen D, van Haren F, Holley A, Pattnaik R, Gomez H, Mehta RL, Rodriguez AH, Ruiz C, Canales HS, Duranteau J, Spronk PE, Jhanji S, Hubble S, Chierego M, Jung C, Martin D, Sorbara C, Tijssen JG, Bakker J, Ince C; microSOAP Study Group. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients. *Crit Care Med* 2015; 43(1): 48–56.
- Shen YF (沈延飞), Cai GL. Research progress of microcirculation disorders associated with sepsis. *Chin J Crit Care Intensive Care Med (中华重症医学电子杂志)* 2020; 6(2): 160–164 (in Chinese).
- Gilbert-Kawai E, Coppel J, Court J, van der Kaaij J, Vercueil A, Feelisch M, Levett D, Mythen M, Grocott MP, Martin D; Xtreme Everest 2 Research Group. Sublingual microcirculatory blood flow and vessel density in Sherpas at high altitude. *J Appl Physiol (1985)* 2017; 122(4): 1011–1018.
- Gilbert-Kawai E, Coppel J, Phillip H, Grocott M, Ince C, Martin D. Changes in labial capillary density on ascent to and descent from high altitude. *F1000Res* 2016; 5: 2107.
- He ZZ (何宗钊), Deng L, Ma SQ, Li XH, Wang H. Characteristics of circulation and microcirculation in healthy people of Han nationality at different altitudes. *Chin J Appl Phys (中国应用生理学杂志)* 2021; 37(4): 371–375 (in Chinese).
- Backer DD, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Tascon GO, Dobbe I, Ince C. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Critical Care* 2007; 11(5): R101.
- Goedhart PT, Khalilzada M, Bezemer R, Merza J, Ince C. Sidestream Dark Field (SDF) imaging: A novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt Express* 2007; 15(23): 15101–15114.
- Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, Pinsky MR, Artigas A, Teboul JL, Reiss I, Aldecoa C, Hutchings SD, Donati A, Maggiorini M, Taccone FS, Hernandez G, Payen D, Tibboel D, Martin DS, Zarbock A, Monnet X, Dubin A, Bakker J, Vincent JL, Scheeren TWL. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intens Care Med* 2018; 44(3): 281–299.
- Carey D, Thanaj M, Davies T, Gilbert-Kawai E, Mitchell K, Levett DZH, Mythen MG, Martin DS, Grocott MP, Chipperfield AJ, Clough GF. Enhanced flow-motion complexity of skin microvascular perfusion in Sherpas and lowlanders during ascent to high altitude. *Sci Rep* 2019; 9(1): 14391.
- Saldívar E, Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Microcirculatory changes during chronic adaptation to hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2064–H2071.
- Hepple RT, Mackinnon SL, Goodman JM, Thomas SG, Plyley MJ. Resistance and aerobic training in older men: effects on VO_2 peak and the capillary supply to skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1305–1310.
- Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased capillary density *in vivo* in bowel mucosa of rats with normotensive sepsis. *J Surg Res* 1996; 61: 190–196.
- Beall CM, Reichsman AB. Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. *Am J Phys Anthropol* 1984; 63: 301–306.
- Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1: biosynthesis, signaling and vasoreactivity. *Adv Pharmacol* 2016; 77: 143–175.
- Mundugaru R, Sivanesan S, Popa-Wagner A, Udaykumar P, Kirubakaran R, Kp G, Vidyadhara DJ. *Pluchea lanceolata* protects hippocampal neurons from endothelin-1 induced ischemic injury to ameliorate cognitive deficits. *J Chem Neuroanat* 2018; 94(4): 75–85.
- Dai P, Huang H, Zhang L, He J, Zhao X, Yang F, Zhao N, Yang J, Ge L, Lin Y, Yu H, Wang J. A pilot study on transient ischemic stroke induced with endothelin-1 in the rhesus monkeys. *Sci Rep* 2017; 30(7): 45097.
- Watkins DJ, Besner GE. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2013; 22(2): 83–87.
- Kather JN, Marx A, Reyes-Aldasoro CC, Schad LR, Zöllner FG, Weis CA. Continuous representation of tumor microvessel density and detection of angiogenic hotspots in histological whole-slide images. *Oncotarget* 2015; 6(22): 19163–19176.
- Kong DQ (孔丹青), Wen S, Wang. Research of correlation between multi-slice spiral CT signs and the expressions of VEGF and CD34 in patients with breast cancer. *Chin Med Equip (中国医学装备)* 2019; 16(4): 66–70 (in Chinese).
- Sadri D, Shahsavari F, Hezarkhani M, Shafizadeh M.

- Expression of CD34 and CD31 in central and peripheral giant cell granulomas. *J Dent (Shiraz)* 2019; 20(1): 10–15.
- 22 Gan WG (甘卫刚), Hong YM, Yan DZ, Liang ZY, Xiang Y. Densities of microvessels marked with CD34 and CD105 in hypopharyngeal squamous cell carcinoma and their clinical significance. *Chin J Otorhinolaryngol-skull Base Surg (中国耳鼻喉颅底外科杂志)* 2015; 21(2): 116–118, 123 (in Chinese).
- 23 Fonsatti E, Altomonte M, Nicotra MR, Natali PG, Maio M. Endoglin (CD105): a powerful therapeutic target on tumor-associated angiogenic blood vessels. *Oncogene* 2003; 22(42): 6557–6563.
- 24 Mineo TC, Ambrogi V, Baldi A, Rabitti C, Bollero P, Vincenzi B, Tonini G. Prognostic impact of VEGF, CD31, CD34, and CD105 expression and tumour vessel invasion after radical surgery for IB–IIA non-small cell lung cancer. *J Clin Pathol* 2004; 57: 591–597.
- 25 Miyata Y, Sagara Y, Watanabe S, Asai A, Matsuo T, Ohba K, Hayashi T, Sakai H. CD105 is a more appropriate marker for evaluating angiogenesis in urothelial cancer of the upper urinary tract than CD31 or CD34. *Virchows Arch* 2013; 463(5): 673–679.
- 26 Bai MK (白玛康卓), Guo Y, Bian BD, Dong H, Wang T, Luo F, Wen FQ, Cui CY. Integripetal rhodiola herb attenuates high altitude- induced pulmonary arterial remodeling and expression of vascular endothelial growth factor in rats. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2011; 63 (2): 143–148 (in Chinese).
- 27 Shi EY (师恩祎), Jiang XJ, Bai H, Gu TX, Yoshiki N. Effect of inducible nitric oxide synthase on intestinal microcirculation in endotoxic shock. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2005; 57(1): 39–44 (in Chinese).
- 28 Erzurum SC, Ghosh S, Janocha AJ, Xu W, Bauer S, Bryan NS, Tejero J, Hemann C, Hille R, Stuehr DJ, Feelisch M, Beall CM. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 17593–17598.
- 29 Bailey S J, Winyard P, Vanhatalo A, Blackwell JR, Dimenna FJ, Wilkerson DP, Tarr J, Benjamin N, Jones AM. Dietary nitrate supplementation reduces the O₂ cost of low intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. *J Appl Physiol* 2009; 107: 1144–1155.
- 30 Larsen FJ, Schiffer TA, Borniquel S, Sahlin K, Ekblom B, Lundberg JO, Weitzberg E. Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. *Cell Metab* 2011; 13: 149–159.
- 31 Levett DZ, Fernandez BO, Riley HL, Martin DS, Mitchell K, Leckstrom CA, Ince C, Whipp BJ, Mythen MG, Montgomery HE, Grocott MP, Feelisch M; Caudwell Extreme Everest Research Group. The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Sci Rep* 2011; 1: 109.