

· 综述 ·

高原低压低氧环境下富氧干预对心肺功能影响的研究进展

董旭 申广浩 谢康宁 景达 刘娟 翟明明 罗二平

高原较平原海拔高,随着海拔上升,大气压力逐渐下降,由此导致的氧分压降低是高原地区医学问题的主要原因。高原地区低压低氧环境主要影响人体的心肺功能,易使急进高原人群出现急性高原反应(acute mountain sickness, AMS),严重者甚至出现高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)和高原脑水肿(high altitude cerebral edema, HACE)等危及生命的疾病。另外,长期生活在高原环境下易患慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS),同时低压低氧会导致缺氧性肺血管收缩、高原肺动脉高压(high altitude pulmonary hypertension, HAPH),进而引起右心结构的改变,严重时可能罹患高原性心脏病(high altitude heart disease, HAHD),出现右心衰竭^[1]。上述情况严重威胁着生活在高原地区的人民群众和广大部队官兵的健康。因此,解决高原缺氧问题一直都是高原医学研究的重点任务。本文整合近年来国内外的相关研究报道,对高原低压低氧环境下不同富氧方式对心肺功能的影响进行简要综述。

富氧室与增压舱的弥散式供氧对心肺功能的影响

富氧室一般是指建立在高原地区,环境相对密闭、氧浓度相对外界空气较高的特制房间。传统的供氧源主要有两种,一种是较为原始的采用氧气瓶供氧的方式使室内氧浓度提高,另一种是采用分子筛制氧机供氧的方式。随着科学技术水平的不断提高,膜分离技术的研究与应用不断地深入与拓展,有望用于新一代供氧源。目前富氧室被广泛应用到高原地区的宿舍、酒店等地,而我国在此方面有着突出的成就。青海格尔木到拉萨的火车车厢上就安装了先进的富氧装置,使车厢内的平均氧浓度保持在 25% 左右,相当于降低了等效海拔高度 1200 m,有效保障了乘客的旅行安全^[1]。

目前国内外关于富氧室对心肺影响的相关研究报道认为,高原地区建立富氧室可以有效增加动脉血氧饱和度^[2];提高心功能指数,增强机体心力储备特别是心肌收缩力储备^[3];降低血液粘度,减少血流阻力,提高血液流速,有利于血液更好地携氧和供给组织利用^[4];降低心肌酶活性^[5];完成相同工作强度任务量的肺通气量显著降低^[6];动物实验中,富氧室能够有效预防高原肺水肿^[7];有效改善大鼠的行为学指标,降低烦躁、焦虑程度,增强其探索和认知能力^[8];另外有研究指出,人工富氧环境与高原习服并不矛盾,甚至可以按照个人进入高原的时间长短和习服情况适当调整富氧室氧浓度,既能有效对抗缺氧,

又能促进高原习服^[7]。综上所述,利用富氧室可以有效纠正高原缺氧,提高抗缺氧能力。

增压舱是指通过增加舱内的空气压力以提高舱内氧分压,达到抗缺氧的目的。飞机客舱就是采用了加压的原理来提高氧分压^[1]。研究显示,在高原地区增压舱可增加实验者动脉氧分压,减少呼吸暂停低通气指数,减少带有呼吸暂停的周期性呼吸,改善睡眠质量^[9]。利用富氧与增压结合的方法进行抗缺氧预防与治疗,其效果明显优于富氧与增压单独使用的疗效^[10]。高压氧治疗就是将增压技术与富氧技术相结合,制造高压高氧环境,能够有效治疗心脑血管疾病,在临床上得到了广泛的应用^[11-13]。但是在高原地区,由于周围空气压力的降低,两种技术的结合使用将使成本大大提高。

富氧水的口服供氧对心肺功能的影响

富氧水是指富含氧的特殊制液。制取方法主要有注射溶氧和电解溶氧等方式。Charton 等^[14]研究认为,通过电解方式溶氧制成的富氧水经口胃管灌注给麻醉猪后能够减少经皮氧分压的下降,但电解溶解富氧液和注射溶解富氧水对麻醉猪的平均动脉压、动脉氧分压、心率以及动静脉压差都无显著影响。Wing 等^[15]认为富氧水减少了自由基的形成,并没有增加氧化应激反应,对血氧没有显著影响。Wing 等^[16]认为,在缺氧环境下富氧水对血氧没有显著影响,不能提高运动能力。Piantadosi^[17]结合相关研究,针对“富氧水能够增强运动能力”进行了反证,从量化分析和生理实验测试两方面说明了“富氧水能够增强运动能力”的论断不可信。同时 Sommer 等^[18]通过对老鼠饮用 21 周富氧水后的认知能力和血气参数进行评估,发现实验组与对照组间参数无显著差异。国外重点是针对富氧水对运动能力提升的研究,国内则主要针对富氧水对运动性疲劳以及高原缺氧改善效果的研究^[19-26]。

富氧气体的直接吸入式供氧对心肺功能的影响

富氧气体一般指氧气浓度高于 21% 的气体。一般来说,利用富氧气体纠正病理性缺氧,作为疾病辅助治疗手段,称为氧疗。临床实践证明,氧疗对临床各科的急性、慢性缺血缺氧性病症和因缺氧引起的继发性疾病,都有积极作用。目前国内外关于氧疗对心肺结构与功能的影响均有相关报道。范小芳等^[27]研究表明,长期氧疗可明显降低慢性低氧高二氧化碳肺动脉高压大鼠血浆内皮素 1 的浓度及肺动脉压,减轻肺血管的重构。蔡英年等^[28]研究表明,40% 浓度吸氧 10 至 15 min 可使经心电图向量图诊断为右心肥厚者的肺动脉压明显下降。Roberts 等^[29]认为,患有肺动脉高压的患者(没有出现左心衰竭)在吸入 100% 氧气治疗后,肺动脉血管阻力降低,肺血管出现舒张,平均肺动脉压降低,心脏指数增加,动脉血氧饱和度增加。但长时间、高浓度的氧气吸入,会引发机体氧中毒,甚至发生肺实

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.11.021

基金项目:国家科技部重大专项分题(2012BAI20B00);十二五全军后勤科研项目(CWS12J098)

作者单位:710032 西安,第四军医大学生物医学工程系(董旭、申广浩、谢康宁、景达、刘娟、翟明明、罗二平);海军青岛第一疗养院医务部科训科(董旭)

通信作者:罗二平,Email:luoerping@fmmu.edu.cn

质的改变。当吸氧浓度>50%时,吸氧 2 到 4 h 即可发生氧中毒。Saltzman^[30]在 1975 年通过实验说明 100%浓度的纯氧比 40%浓度的富氧在对狗的心肌损伤治疗作用上没有显著的提升作用,而且长时间 100%纯氧治疗还会引起肺损伤。该实验还表明 40%浓度富氧在心肌梗死治疗方面有显著作用,主要是由于心肌梗死发生后,有效的侧支循环建立需要一段时间(动物模型在 4 d 内建立),所以持续的 40%浓度氧气可以维护缺血区域的心肌细胞活性。Tatarkova 等^[31]认为长期 100%浓度纯氧常压治疗对心肌梗死有效,但副作用是心肌氧化损伤和抗氧化防御的衰减。目前纯氧或者高浓度氧在急救方面、急进高原抗缺氧方面效果明显,适合短时间补氧治疗。比如分子筛制氧系统在高原地区有着广泛的应用,具有能够有效提高动脉血氧饱和度,降低急性高原病发生率的作用^[32]。但分子筛制氧系统存在体积大、重量重、噪声大、氧气浓度不稳定以及便携性能不强等缺点^[33]。

第四军医大学生物医学工程学院军队卫生装备课题组采用膜分离技术成功研制便携式膜法氧气机,制取低浓度富氧气体,浓度流量稳定,且重量轻,便携性好,能够有效满足高原部队官兵行军、训练需求,能够有效保障急进高原官兵的身体健康,大大降低急性高原病的发病率,同时为高原官兵在低压低氧环境下长期低浓度富氧提供了可能。该课题组针对便携式氧气机的性能以及应用效能做了大量实验研究和高原实地测试,证明便携式膜法氧气机在模拟以及高原实地环境下性能稳定,对急性高原暴露的健康人能够显著提升动脉血氧饱和度等血气参数,提升人体作业效能,改善并提高心肺功能,有效对抗高原缺氧环境^[34-37]。

总结

目前富氧室的建立方法日渐成熟,供氧源的种类多样,在高原地区的应用日渐广泛、日趋成熟,能够有效改善高原地区的工作与生活环境、有效提升人体的心肺功能。但是目前对于富氧室的建设缺乏统一规范的标准,美国国家火警委员会虽然对不同海拔高度富氧室内氧气浓度的最大安全值进行了规定,但这仅考虑了消防安全方面,而对富氧室内的二氧化碳浓度、气体颗粒杂质、温湿度控制以及供氧源噪音隔离等方面没有明确的或可参考的标准要求,以致目前所建立的富氧室种类样式各异,富氧效果不同。因此,广大科研工作者特别是高原医学工作者以及相关管理部门需要不断研究探索,提出适用的规范标准,建立完善管理制度,从而保证高原地区富氧室对人体使用的安全性与有效性。

高原环境下富氧水口服供氧对心肺功能的影响,近年来研究较少,国内外目前的研究结果不完全一致,国外研究者普遍认为富氧水不能对运动能力和心肺功能产生显著影响,而国内学者通过实验观察到了富氧水在运动性疲劳防治和高原抗缺氧方面的显著性作用。国内外研究结果不一致的原因可能是富氧水的制取方法、工艺以及使用方法有差别,富氧水氧溶解度的提升与稳定是关键因素。另外,国外重点是针对富氧水对运动能力提升的研究,国内主要针对富氧水对高原缺氧改善效果的研究,这可能是国内外地势以及高原地域战略地位不同的结果。目前在高原抗缺氧方面富氧水的使用较少,主要利用富氧室或氧气机来改善缺氧环境,促进高原习服。富氧室与便携

式氧气机在高原抗缺氧方面发挥着日趋重要的作用,其抗缺氧效果良好,特别是在心肺功能的改善方面效果明显,二者联合应用有望为高原地区全方位、全时段供氧提供有利支撑^[38]。

参考文献

- [1] West JB. High-altitude medicine[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 186(12): 1229-1237. DOI: 10.1164/rccm.201207-1323CI.
- [2] McElroy MK, Gerard A, Powell FL, et al. Nocturnal O2 enrichment of room air at high altitude increases daytime O2 saturation without changing control of ventilation[J]. High Alt Med Biol, 2000, 1(3): 197-206.
- [3] 崔建华, 邢国祥, 王引虎, 等. 富氧对海拔 3700m 高原人体运动心力储备的影响[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(6): 4-6. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2003.06.002.
- [4] 赵久兴. 高原地区使用富氧装置及不同给氧方法对血红蛋白的影响[J]. 高原医学杂志, 2009, 19(2): 44-45. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3809.2009.02.016.
- [5] 崔建华, 张芳, 王达文, 等. 海拔 5380m 富氧室对士兵力竭运动后心肌酶活性的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2004, 25(1): 30-31. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8622.2004.01.011.
- [6] 王伟, 哈振德, 张芳, 等. 富氧室在海拔 3700m 对人体心肺功能的影响[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(2): 13-14. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2003.02.005.
- [7] 肖华军, 邓昌磊, 温冬青, 等. 不同生理等效高度的富氧环境对大鼠急进高原肺水肿的防护作用[J]. 中华航空航天医学杂志, 2011, 22(4): 259-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-6239.2011.04.004.
- [8] 石永杰, 申广浩, 谢康宁, 等. 模拟低氧环境中弥散富氧对大鼠行为学指标的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2013, 30(1): 3924-3926. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2013.01.022.
- [9] 张健鹏. 高原缺氧防治探索研究中的一些思考[J]. 医学与哲学, 2008, 29(10): 48-49, 69.
- [10] Rodway GW, Windsor JS, Hart ND, et al. Supplemental oxygen and hyperbaric treatment at high altitude: cardiac and respiratory response[J]. Aviat Space Environ Med, 2007, 78(6): 613-617.
- [11] 刘静霞, 李婷. 论高压氧对人类疾病的应用[J]. 中国实用医药, 2014, 27(4): 253-254.
- [12] Li Z, Gao C, Wang Y, et al. Reducing pulmonary injury by hyperbaric oxygen preconditioning during simulated high altitude exposure in rats[J]. J Trauma, 2011, 71(3): 673-679. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181f5b073.
- [13] 梁喜凤, 侯卫星, 孙爱琴, 等. 富氧治疗对 ACMP 大鼠心肌功能保护作用的研究[J]. 河北医药, 2011, 33(9): 1311-1312. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2011.09.011.
- [14] Charton A, Peronnet F, Doutreleau S, et al. Effect of administration of water enriched in O2 by injection or electrolysis on transcutaneous oxygen pressure in anesthetized pigs[J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 8(8): 1161-1167. DOI: 10.2147/DDDT.S66236.
- [15] Wing SL, Askew EW, Luetkemeier MJ, et al. Lack of effect of Rhodiola or oxygenated water supplementation on hypoxemia and oxidative stress[J]. Wilderness Environ Med, 2003, 14(1): 9-16.
- [16] Wing-Gaia SL, Subudhi AW, Askew EW. Effects of purified oxygenated water on exercise performance during acute hypoxic exposure[J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2005, 15(6): 680-688.
- [17] Piantadosi CA. "Oxygenated" water and athletic performance[J]. Br J

- Sports Med, 2006, 40(9): 740-741, 740-741.
- [18] Sommer AM, Bogusch C, Lerchl A. Cognitive function in outbred house mice after 22 weeks of drinking oxygenated water[J]. Physiol Behav, 2007, 91(1): 173-179.
- [19] 张惠, 徐礼鲜, 张晓峰. 高氧液口服和静脉治疗高原低氧血症[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(17): 1598-1600. DOI: 10.3321/j.issn:1000-2790.2003.17.022.
- [20] 张惠, 刘春然, 王玲, 等. 口服高氧液对急性运动性疲劳的防治作用及可能机制的初步探讨[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(6): 488-489. DOI: 10.3321/j.issn:0577-7402.2005.06.012.
- [21] 刘春然, 徐礼鲜. 口服高氧液抗小鼠运动性疲劳的作用及机制研究[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(19): 27-29. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2005.19.008.
- [22] 李彬, 张西洲, 崔建华, 等. 口服富氧水对高原移居者肺功能的影响[J]. 临床军医杂志, 2009, 37(6): 1050-1051.
- [23] 崔建华, 高亮, 张西洲, 等. 富氧水对高原人体耐缺氧抗疲劳作用机制的探讨[J]. 临床军医杂志, 2007, 35(4): 495-497. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2007.04.004.
- [24] 马广全, 王伟, 张西洲, 等. 富氧水对进驻海拔 5380m 青年抗低氧效果的观察[J]. 临床军医杂志, 2008, 36(1): 99-100.
- [25] 毕晓郁, 齐娜, 殷召雪, 等. 富氧水耐缺氧和抗疲劳作用[J]. 首都医科大学学报, 2008, 29(4): 467-470. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2008.04.015.
- [26] 王宏运, 马光全, 李彬, 等. 富氧水预防急性高原反应的疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2007, 35(5): 670-671. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2007.05.009.
- [27] 范小芳, 龚永生, 胡良冈, 等. 氧疗对慢性低氧高二氧化碳性肺动脉高压大鼠肺血管重构及血浆内皮素的影响[J]. 温州医学院学报, 2002, 32(6): 348-350. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2138.2002.06.003.
- [28] 蔡英年, 邓希贤, 恽君惕, 等. 吸氧对高原肺动脉高压缓解作用的观察[J]. 中国医学科学院学报, 1979, 1(3): 206-210.
- [29] Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, et al. Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension[J]. Chest, 2001, 120(5): 1547-1555.
- [30] Saltzman HA. Efficacy of oxygen enriched gas mixtures in the treatment of acute myocardial infarction[J]. Circulation, 1975, 52(3): 357-359.
- [31] Tatarkova Z, Engler I, Calkovska A, et al. Effect of normobaric oxygen treatment on oxidative stress and enzyme activities in guinea pig heart[J]. Gen Physiol Biophys, 2012, 31(2): 179-184. DOI: 10.4149/gpb_2012_020.
- [32] Li Y, Liu Y. Oxygen enrichment and its application to life support systems for workers in high-altitude areas[J]. Int J Occup Environ Health, 2014, 20(3): 207-214. DOI: 10.1179/2049396714Y.0000000068.
- [33] 杨雄. 微型变压吸附制氧机发展概况及存在的问题[J]. 气体分离, 2015, 12(3): 20.
- [34] Shen G, Wu X, Tang C, et al. An oxygen enrichment device for lowlanders ascending to high altitude[J]. Biomed Eng Online, 2013, 12(10): 100. DOI: 10.1186/1475-925X-12-100.
- [35] 刘娟, 罗二平, 吴小明, 等. 便携式富氧机在模拟低氧环境中对机体血气的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2012, 29(2): 3267-3268. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2012.02.015.
- [36] Shen G, Xie K, Yan Y, et al. The role of oxygen-increased respirator in humans ascending to high altitude[J]. Biomed Eng Online, 2012, 11(8): 49. DOI: 10.1186/1475-925X-11-49.
- [37] 王坤, 申广浩, 谢康宁, 等. 富氧机对机体血氧饱和度及行为能力的影响[J]. 中国医学物理学杂志, 2011, 28(1): 2434-2436. DOI: 10.3969/j.issn.1005-202X.2011.01.028.
- [38] West JB. A strategy for oxygen conditioning at high altitude: comparison with air conditioning[J]. J Appl Physiol (1985), 2015, 119(6): 719-723. DOI: 10.1152/jappphysiol.00421.2015.

(修回日期: 2017-08-27)

(本文编辑: 凌 琛)

• 外刊撷英 •

Rivaroxaban versus warfarin after atrial fibrillation related stroke

BACKGROUND AND OBJECTIVE Patients with acute ischemic stroke related to atrial fibrillation (a-fib) are at a high risk of recurrent stroke and intracranial hemorrhage. This study compared the efficacy and safety of a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC), rivaroxaban, with dose adjusted warfarin among patients with mild a-fib related, acute, ischemic stroke.

METHODS Subjects were patients with acute ischemic stroke and nonvalvular a-fib. The subjects were randomized to receive rivaroxaban or warfarin, adjusted to an international normalized ratio (INR) of 2-3. The rivaroxaban group received rivaroxaban, 10 mg once daily for the first five days, followed by 20 mg daily. The warfarin group was titrated to an INR of 2-3. At week four, an MRI was performed to assess for new ischemic lesions and new intracranial hemorrhage.

RESULTS Data from 183 patients were included in the analysis. The primary endpoint occurred in 49.5% of the rivaroxaban group and in 54.5% of the warfarin group ($P=0.45$). A new ischemic stroke was seen in 29.5% of the rivaroxaban group and 35.6% in the warfarin group ($P=0.38$). A new intracranial hemorrhage was seen in 31.6% of the rivaroxaban group and in 28.7% of the warfarin group ($P=0.68$). While not statistically significant, parenchymal hematoma with mass effect was observed more frequently in the warfarin group, while type I hemorrhagic infarction was more frequent in the rivaroxaban group.

CONCLUSION This study of patients with atrial fibrillation related ischemic strokes found that rivaroxaban and warfarin, initiated within five days of stroke, are safe and effective for preventing early clinical stroke recurrence.

【摘自: Hong KS, Kwon SU, Lee SH, et al. Rivaroxaban versus warfarin sodium in the ultra-early after atrial fibrillation-related mild ischemic stroke. a randomized clinical trial. JAMA Neurol, 2017, 9, 11. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2161】