文章编号:1000-5404(2006)12-1269-04

论著

急性高原反应相关因素的多元线性回归分析

黄庆愿[1],高钰琪[1],刘福玉[1],牟信兵[2],周其全[1],蒋春华[1],翟 羽[1] ([1]第三军医大学高原军事医学系病理生理学与高原生理学教研室,全军高原医学重点实验室,重庆 400038;[2]西藏军区总医院全军高山病防治研究中心,拉萨 850003)

提 要:目的 建立急性高原反应(acute mountain sickness, AMS)相关因素的多元线性回归模型,以预测AMS的发生。**方法** 在平原,对进藏人员用Vmax229D型肺功能仪测试肺功能;定量饮水后不同时间点测定累计尿量进行饮水试验;吸入低氧气体(10% O_2,90% N_2)10 min进行低氧反应试验。空运进藏后,对AMS进行症状学评分。用逐步回归分析法建立多元线性回归模型。**结果** 经相关分析,初选出受试者胸廓体积、用力肺活量、1 s用力呼气容积、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)和饮水1 000 ml后1.5 h内尿量、2 h内尿量、2.5 h内尿量及低氧反应7 min时的心率是与AMS相关的危险因素,进一步经逐步回归,消除自变量间的共线性后,筛选出4个重要指标,得多元线性回归方程为:AMS评分 = 16.108 − 0.003 04 ×(饮水1 000 ml后2.5 h内尿量) − 0.441 × PEF − 0.048 7 ×(低氧反应7 min时的心率) − 0.240 × 胸廓体积。回归效果检验的F值 = 5.889(P<0.01)。**结论** 肺功能、饮水1 000 ml后1.5~2.5 h排出的尿量、低氧反应7 min时的心率及胸廓体积可作为预测AMS发生与否的重要参考指标。

关键词: 高原;低氧反应;急性高原反应;预测模型;线性回归

中图法分类号: R181.2;R188;R339.54 **文献标识码:** A

Analyzing physiological factors related to acute mountain sickness with multivariate regression

HUANG Qing-yuan[1], GAO Yu-qi[1], LIU Fu-yu[1], MOU Xin-bing[2], ZHOU Qi-quan[1], JIANG Chun-hua[1], ZHAI Yu[1] ([1]Department of Pathophysiology, Institute of High Altitude Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, [2]Institute of High Altitude Medicine, General Hospital of Tibet Military Area Command of PLA, Lhasa 850003, China)

Abstract: Objective To analyze the physiological factors related to acute mountain sickness (AMS) and establish a multiple line regression model to predict the AMS. **Methods** A total of 113 men aged (19 ± 1) years were enrolled in this study. At 300 m above sea level, the pulmonary function by Vmax 229D spirometer, the physiological responses to hypoxia *via* breathing mixed gas (10% O_2 and 90% N_2) for 10 min, the amount of urine at different time points after fast drinking 1 000 ml water, the responses of breath holding, serum cortisol by RIA, chest volume *etc*. were investigated. The symptomatic scores of benign form of AMS were calculated on day 2, 3 after the subjects arrived at Lhasa (3 658 m above sea level). Multivariate linear regression analysis was used to check out the factors related to AMS. **Results** The chest volume, forced vital capacity, forced expiratory volume in 1 s, peak expiratory flow (PEF), the amount of urine within 1.5 h, 2 h and 2.5 h after fast drinking 1 000 ml water, and the heart rate at 7th min during breathing hypoxic gas were found related to AMS. The model of AMS prediction was as follow: scores of AMS = 16.108 − 0.003 04 × (the amount of urine within 2.5 h after drinking 1 000 ml water) − 0.441 × PEF − 0.048 7 × (the heart rate at 7th min during breathing hypoxic gas) − 0.240 × chest volume. Of this equation, F = 5.889 (P<0.01). **Conclusion** Lung function, urine excretion after drinking 1 000 ml water, the heart rate at 7th min during hypoxia and the chest volume are to be considered as the factors for AMS prediction.

Key words: high altitude; hypoxia; acute mountain sickness; prediction; multivariate regression

基金项目: 全军医学科学技术研究"十五"计划指令性课题(01L062)
Supported by the Mandatory Scientific Research Project of the "Tenth Five-Year Plan" of PLA (01L062)

作者简介: 黄庆愿(1967-),男,山东省莱芜市人,博士,副教授,主要从事缺氧病理生理方面的研究,发表论文15篇。电话:(023)68752340 − 8016,E-mail:wqyhang@yahoo.com

通讯作者: 高钰琪,电话:(023)68752331,E-mail: gyq@mail.tmmu.com.cn

收稿日期: 2005-05-24;**修回日期:** 2005-11-10

平原人进入高原后，部分人群会出现包括头痛、呕吐、心慌、食欲减退等在内的一系列临床症候群，称为急性高原反应（acute mountain sickness，AMS）。严重者还会发生高原脑水肿和高原肺水肿，从而威胁进入高原人群的生命安全。AMS存在明显的个体差异。如能在进入高原前，将这些易发生AMS的人群挑选出来，将是十分有益的。目前国内外尚无准确实用的AMS预测模型。高原环境影响人体的主要因素是缺氧，而急性高原病特别是高原肺水肿和高原脑水肿，机体水、电介质代谢紊乱是其发病的重要因素。因此，在平原进行低氧反应试验（包括吸入低氧气体和屏气）和饮水试验，检测机体的病理生理学反应，结合测定与机体代偿反应有关的肺功能等指标，应用多元线性回归方法对AMS相关因素进行分析，可以建立AMS相关因素的多元线性回归模型。本研究对此进行了初步探索。

1 材料与方法

1.1 试验对象和程序

选择四川、吉林、贵州、重庆籍男性入藏人员113人作为受试对象。平均年龄（19±1）岁，身高（169.7±5.6）cm，体质量（62±6）kg，世居平原，无进入高原史。在平原（海拔300 m）完成试验室检测指标后，空运进入西藏高原地区（海拔3 658 m）；入藏后第2天和第3天进行急性高原反应评估。采用流行病学分析方法对试验室检测指标进行筛选，建立急性高原反应相关生理评价指标体系和急性高原反应多元线形回归模型。

1.2 试验方法

根据高原现场工作经验及国内外高原病发病机制研究进展，本着简便易行、安全有效和实用的原则，选择下列测定指标，作为进入多元线性回归模型的指标体系。

1.2.1 一般体格检查

1.2.1.1 体表面积（m^2） 根据身高、体质量用Stevenson公式计算：0.006 1 × 身高（cm）+ 0.012 8 × 体质量（kg）- 0.152 9。

1.2.1.2 肥胖程度 测定肱三头肌部、肩胛骨下部和髂部等3个部位的皮褶厚度（mm）之和作为判断肥胖程度的指标。

1.2.1.3 胸廓体积（L） 测定胸廓前后径、横径和垂直径，根据公式计算[1]：胸廓体积 = 测定胸廓前后径 × 横径 × 垂直径。

1.2.1.4 脉搏 晨6:00～7:00，用8600型脉搏血氧仪（Nonin Medical Inc. USA）测定脉博。

1.2.1.5 血浆皮质醇含量测定 清晨空腹抽血，用北京福瑞生物工程公司生产的“皮质醇放射免疫分析药盒”，按说明书进行操作，测定血清中皮质醇含量。

1.2.2 肺功能测试 用Vmax229D型肺功能仪（Sensor Medics，USA）测定受试者最大通气量（maximal voluntary ventilation，MVV）、用力肺活量（forced vital capacity，FVC）、1 s用力呼气容积（forced expiratory volume in one second，FEV_1）和最大呼气流量（peak expiratory flow，PEF），并用单次呼吸法（Single breath method）测试肺弥散功能，如：肺一氧化碳弥散量（Dlco）、肺泡容积（alveolar ventilation，V_A）、弥散常数（$Dlco/V_A$）等指标。每人重复测定两次，取平均值进行统计分析。

1.2.3 饮水试验 试验均在下午进行。试验当天，避免剧烈活动，中午正常饮食，之后禁止饮水和进食。饭后2 h，排空尿液。每人在试验人员的监督下，准确饮温开水1 000 ml。饮水后避免体力活动。然后每30 min排尿，测定并记录尿量，计算饮水后不同时间内的累计尿量。

1.2.4 低氧反应试验 受试人员试验前静坐10 min。用带有单向瓣膜的面罩呼吸Douglas袋中的低氧气体10 min。低氧气体成分为：10% O_2，90% N_2。吸入低氧气体1、3、5、7 min和10 min时，用8600型脉搏血氧仪测定SaO_2和HR。

1.2.5 屏气试验 受试人员静坐10 min，用8600型脉搏血氧仪测定静息状态下的SaO_2和HR；然后用力吸气，吸气末屏住呼吸，记录屏气时间，并检测屏气末SaO_2和HR。

1.2.6 急性高原反应症状学评分 严格按照“急性高原反应的诊断和处理原则”中的急性高原反应症状分度与评分表[2]进行AMS症状评分。

1.3 统计学分析

结果用$\bar{x} \pm s$表示，采用SPSS 10.0统计软件，对观测指标与AMS评分之间进行相关分析和线性逐步回归分析。

2 结果

2.1 多元线性回归分析变量的初步筛选

以$P<0.10$作为显著性判断标准，受试者各项指标与急性高原反应之间进行相关分析。结果表明，AMS评分与受试者胸廓体积、FVC、FEV1、PEF、1.5 h内尿量、2 h内尿量、2.5 h内尿量、低氧反应7 min时的心率等指标显著相关（表1）。这些与AMS评分相关的指标来自不同的试验，具有较好的代表性，因此作为初步选入多元线性回归方程的危险因素。

2.2 急性高原反应相关危险因素的多元线性回归模型的建立

由于选入多元线性回归方程的危险因素，相互之间并不独立，而存在共线性关系。如：FVC与$FEV_{1.0}$之间，相关系数$r=0.80$（$P<0.01$），二者之间存在显著正相关。因此，对初选指标进行逐步回归分析，并建立多元线性回归方程。

在引入变量$\alpha=0.10$，剔除变量$\alpha=0.11$的水平下，经过逐步回归筛选，得如下多元回归方程：

AMS评分 = 16.108 - 0.003 04 ×（饮水1 000 ml后2.5 h尿量）- 0.441 × PEF - 0.048 7 ×（低氧反应7 min时的心率）- 0.240 × 胸廓体积

该方程回归效果检验的$F=5.889$（$P<0.01$），整个方程有显著性意义。说明急性高原反应症状评分结果与受试者饮水

1 000 ml后 2.5 h 尿量、最大呼气流量、低氧反应 7 min 时心率及胸廓体积之间存在线性回归关系。各自变量的偏回归系数显著性检验结果见表 2。方程的复相关系数 $r=0.423$,剩余标准差为 2.695。

表 1　受试者各生理指标与 AMS 评分之间的相关分析

生理指标	AMS 与生理指标相关性		
	$\bar{x}\pm s$	r	P
急性高原病评分	3.3 ± 2.9		
全身体格检查			
体表面积(m^2)	1.7 ± 0.1	0.050	0.600
皮肤皱襞(mm)	31.7 ± 13.2	0.038	0.688
胸廓体积 (L)	10.9 ± 1.9	−0.175	0.064
晨起脉搏数(次/min)	69.0 ± 9.0	−0.020	0.418
皮质醇 (ng/ml)	582.1 ± 153.9	0.051	0.565
肺功能			
用力肺活量(L)	4.1 ± 0.5	−0.214	0.023
用力呼气容积(L)	3.5 ± 0.5	−0.244	0.009
最大呼气流量(L/s)	5.9 ± 1.3	−0.235	0.012
最大通气量(L/min)	147.4 ± 23.1	−0.125	0.187
肺一氧化碳弥散量 ($ml^{-1}\cdot mmHg^{-1}\cdot min$)	28.7 ± 4.5	−0.059	0.537
肺泡容积(L)	5.1 ± 0.8	−0.151	0.111
弥散常数 ($ml^{-1}\cdot mmHg^{-1}\cdot min^{-1}\cdot L$)	5.7 ± 0.9	0.074	0.437
1 饮水 1 000 ml 后尿量(ml)			
0.5 h	95.9 ± 69.7	−0.027	0.780
1 h	350.5 ± 150.6	−0.122	0.199
1.5 h	581.9 ± 202.8	−0.203	0.031
2 h	712.1 ± 234.9	−0.225	0.017
2.5 h	780.4 ± 244.9	−0.267	0.004
心率(次/min)			
静息心率	83 ± 11	−0.103	0.277
1 min	93 ± 12	−0.122	0.200
3 min	103 ± 10	−0.089	0.351
5 min	106 ± 11	−0.114	0.228
7 min	106 ± 11	−0.176	0.042
10 min	106 ± 11	−0.086	0.363
氧饱和度(%)			
试验前	97.7 ± 0.8	0.037	0.698
1 min	92.3 ± 3.9	−0.009	0.928
3 min	79.9 ± 4.9	−0.036	0.703
5 min	75.9 ± 5.4	−0.100	0.292
7 min	73.4 ± 5.2	−0.077	0.416
10 min	70.7 ± 5.2	−0.080	0.398
屏气试验			
屏气时间(s)	74.3 ± 24.5	−0.117	0.216
屏气前氧饱和度(%)	97.9 ± 0.7	0.141	0.135
屏气后氧饱和度(%)	91.0 ± 4.8	0.020	0.831

表 2　多元线性回归分析各自变量偏回归系数及其显著性检验

	非标准系数	标准系数	t	P
饮水1 000 ml后 2.5 h 尿量	−0.003038	−0.255	−2.913	0.004
最大呼气量	−0.441	−0.202	−2.283	0.024
低氧 7 min 后心率	−0.04868	−0.198	−2.267	0.025
胸廓体积	−0.240	−0.164	−1.854	0.066

2.3　多元线性回归模型的回代符合率

对每一受试者应用上述公式进行理论值计算,并与其实测值相比较,结果有 27% 的受试者理论值与实测值之差≤1;有 44% 的受试者 1 < | 理论值 − 实测值 | <2.5。即通过上述回归公式所求出的理论值,在给定的波动阈值内(| 理论值 − 实测值 | <2.5),约有 71% 的受试者能够预示出是否发生急性高原反应。

3　讨论

寻找并建立一个可以预测急性高原反应的模型,是广大高原环境医学工作者和进入高原人群组织者共同努力的目标。我们根据多年来在高原现场工作经验,结合国内外急性高原病发病机制研究进展,在平原对进藏人员部分生理、生化参数和肺功能进行了测试,并设计了低氧反应试验、屏气试验、饮水试验等,采用流行病学统计方法对上述检测指标与进藏后急性高原反应症状学评分之间建立了一个多元线性回归方程:AMS 评分 = 16.108 − 0.003 04 ×(饮水 1 000 ml 后 2.5 h尿量) − 0.441 × PEF − 0.048 7 ×(低氧反应 7 min 时的心率) − 0.240 × 胸廓体积。方程回归效果检验的 F 值 = 5.889($P<0.01$)。说明急性高原症状评分结果与受试者饮水1 000 ml后 2.5 h 尿量、最大呼气流量、低氧反应 7 min 时心率及胸廓体积之间存在线性回归关系。

有人认为,急性高原反应的发生,缺氧只是一个始动因素,并不是急性高原反应症状的直接原因。因为当进入高原后,在数分钟内,机体动脉血氧分压就可降低,而 AMS 症状要延迟到至少数小时后才会出现。因此推论,缺氧引起了某些过程,这些过程的发展需要 3 ~ 12 h 才会依次出现各种症状。其中缺氧引起的机体水、电解质代谢紊乱是最引人注目的病理过程。因为钠、水潴留可能是包括高原肺水肿和脑水肿在内的各种急性高原病发生的关键,因此,缺氧时机体对钠、水调节能力的改变,对于机体习服高原可能起着重要作用[3-7]。Bartsch 等[3]报道在 4 559 m 高原重度高原病患者血浆醛固酮和抗利尿激素明显升高,同时伴有尿量和尿钠减少;而同组健康人则呈相反的变化趋势。这些结果提示,AMS 的发生与进入高原后机体对水负荷调节能力障碍有关。我们认为,机体在缺氧环境中的水代谢,不仅取决于机体对低氧的刺激所作出的反应,而且可能与机体本身对水负荷的调节能力有关。尿量的调节受多种因素的影响,寒冷、紧张、血液渗透压的改变等均可影响机体水的调节。大量饮水可降低

血浆渗透压,影响抗利尿激素等调节物质的分泌。因此,我们推测可在平原通过观察机体对水负荷的调节能力来预测进入高原后的 AMS 发病情况并为此设计了饮水试验。试验结果表明,饮水1 000 ml后,1.5、2、2.5 h 的尿量与进入高原后 AMS 评分之间呈显著负相关。也就是说,在饮入1 000 ml水后,机体在 1.5 ~ 2.5 h之间排出的尿量越多,进入高原后急性高原反应的症状越轻。该试验结果支持机体对水、电解质平衡的调节能力参与 AMS 发生机制的学说。该试验方法简单,可应用于大规模人群的预测。

文献[8]表明,进入高原后,缺氧性通气反应越好,动脉血氧饱和度越高,AMS 症状越轻。相反,动脉血氧饱和度越低,AMS 评分就越高,机体出现钠、水潴留甚至肺水肿的可能性越大。为此,我们在平原,对受试者进行了低氧反应试验。试验结果表明,在 10 min 的低氧反应过程中,虽然受试者动脉血氧饱和度存在着明显的个体差异,但其与 AMS 之间并不存在线性相关关系。该结果与 Grant 等[9]的报道相似。在低氧反应试验中,受试者 7 min 时的心率与进入高原后的 AMS 评分之间呈显著负相关($P = 0.042$),说明缺氧时,心率加快越明显者,AMS 评分趋向越低。

进入高原低氧环境后,呼吸系统很快发生代偿性变化。其代偿反应能力与机体本身的肺功能可能有关。我们的试验结果表明,用力肺活量、1 s 用力呼气容积、最大呼气流量及胸廓体积等与 AMS 的发生之间呈显著负相关。即用力肺活量、1 s 用力呼气容积、最大呼气流量及胸廓体积越大者,进入高原后 AMS 评分越低。说明机体本身的肺功能越好,进入高原后呼吸系统代偿能力越好,急性高原反应症状越轻。

我们的试验中未能证实屏气试验与 AMS 发病之间的相关性,这与 Austin 等[10]报道不同。Austin 等[10]报道,屏气时间与 AMS 之间存在线性相关性。产生这种不同结果的原因可能与进入高原的高度(Austin 等[10]在5 640 m 高原测定 AMS 评分)、受试对象等的不同有关。

就整个方程来讲,其复相关系数和回代符合率尚较低,剩余标准差较高,因此其使用价值受到一定限制。产生这种现象的原因,可能与下列因素有关:①饮水试验、低氧反应试验、屏气试验及肺功能测试等指标体系是一生理性客观评价体系,而 AMS 评分是一主观评价体系,这可能是造成复相关系数较小和剩余标准差较大的重要原因;②所选各项指标可能并未完全反映引起 AMS 的主要发病因素;③AMS 评分与各项生理指标也可能存在复杂的非线性关系。另外,该方程是通过测定3 658 m 的 AMS 建立的。在此高度,AMS 发病率较低,特别是基本无恶性 AMS 患者,而对恶性 AMS 的预测更有实际意义。由于这些不定因素的存在,使本方程的应用受到一定限制。

因此,在更高海拔高度,建立更为准确可靠的 AMS 预测模型尚需进一步试验和探索,尤其对定量描述模型的探讨是一个重要关注点。尽管有上述不足,在目前尚无更准确预测模型的情况下,此方程的建立仍有其理论和实际意义。

(致谢:本试验在数据统计分析方面得到第三军医大学军事预防医学院医学统计学教研室易东教授的大力支持和帮助,谨致谢意。)

参考文献:

[1] 杨景义, 张春浩, 李 珍. FVC 及其复合指标对急性高原病易感人体预测价值的初步探讨[M]//周其全, 杨景义. 急性高原病防治研究. 兰州: 甘肃科学技术出版社, 1997: 524 - 528.

[2] 尹昭云, 谢印芝, 牛文忠, 等. 急性高原反应的诊断和处理原则[J]. 解放军预防医学杂志, 1997, 15(6): 395 - 397.

[3] BARTSCH P, PFLUGER N, AUDETAT M, *et al*. Effects of slow ascent to 4559 M on fluid homeostasis[J]. Aviat Space Environ Med, 1991, 62(2): 105 - 110.

[4] DE-ANGELIS C, FERRI C, URBANI L, *et al*. Effect of acute exposure to hypoxia on electrolytes and water metabolism regulatory hormones[J]. Aviat Space Environ Med, 1996, 67(8): 746 - 750.

[5] MILLEDGE J S. Salt and water control at altitude[J]. Int J Sports Med, 1992, 13(Suppl 1): S61 - S63.

[6] MILLEDGE J S, BEELEY J M, MCARTHUR S, *et al*. Atrial natriuretic peptide, altitude and acute mountain sickness[J]. Clin Sci (Lond), 1989, 77(5): 509 - 514.

[7] RAMIREZ G, HAMMOND M, AGOSTI S J, *et al*. Effects of hypoxemia at sea level and high altitude on sodium excretion and hormonal levels[J]. Aviat Space Environ Med, 1992, 63(10): 891 - 898.

[8] BARTSCH P, SWENSON E R, PAUL A, *et al*. Hypoxic ventilatory response, ventilation, gas exchange, and fluid balance in acute mountain sickness[J]. High Alt Med Biol, 2002, 3(4): 361 - 376.

[9] GRANT S, MACLEOD N, KAY J W, *et al*. Sea level and acute responses to hypoxia: do they predict physiological responses and acute mountain sickness at altitude? [J]. Br J Sports Med, 2002, 36(2): 141 - 146.

[10] AUSTIN D, SLEIGH J. Prediction of acute mountain sickness[J]. BMJ, 1995, 311(7011): 989 - 990.

(编辑 王 红)