DOI:10.16016/j.2097-0927.202106033

远端肢体缺血预处理缓解急进高原导致的血循环改变

李 悦[1],向伦理[1],段家翔[1],顾健腾[1],易 斌[1],鲁开智[1],陈 卡[2],糜漫天[2],李 鹏[3],甯交琳[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学):第一附属医院麻醉科[1],军事预防医学系营养与食品安全研究中心[2],高原军事医学系高原作业医学教研室[3]

[**摘要**] **目的** 观察远端肢体缺血预处理(remote ischemic preconditioning,RIPC)对急进高原的健康成年人血循环及脑氧饱和度的影响。**方法** 于2020年3-7月招募陆军军医大学在校男性学员24名,年龄(24.0±1.7)岁,随机分为对照组和缺血预处理(RIPC)组,每组12人,测量被试者循环动力学指标与脑氧饱和度的基线值后,RIPC组利用气压式血压计接受连续7 d的上肢缺血预处理,对照组接受相同的步骤,但未给予缺血处理。采用低压舱模拟4 000 m高原的氧分压和大气压力。观察两组被试者在进入模拟舱后减压前和减压至海拔4 000 m 2 h后上述指标的变化,并留取血液标本,测定去甲肾上腺素、内皮素-1水平。**结果** 两组被试者各项指标基线值及减压前数值,组间比较均无统计学差异。到达海拔4 000 m处2 h后,对照组收缩压、舒张压、平均动脉压、外周血管阻力均降低,RIPC组每搏输出量、每搏指数、收缩压均降低($P<0.05$);其中RIPC组外周血管阻力(1 172.8/1 130.9 dyn·s·cm^{-5} *vs* 1 225.8/993.0 dyn·s·cm^{-5})降低的幅度(3.6% *vs* 19.8%,$P=0.009$)显著小于对照组,RIPC组每搏输出量(99.3/84.3 mL *vs* 82.9/78.8 mL)降低的幅度(17.8% *vs* 4.1%,$P=0.032$)高于对照组。两组被试者心率均增加,脉搏血氧饱和度、左侧和右侧脑氧饱和度均降低,组内自身前后比较差异均具有统计学意义($P<0.01$);RIPC组左侧脑氧饱和度下降幅度低于对照组(-6.0±3.5% *vs* -8.6±2.4%,$P=0.049$)。RIPC组循环去甲肾上腺素水平显著高于对照组(7 233±1 175 pmol·L^{-1} *vs* 5 995±1 079 pmol·L^{-1},$P<0.05$)。**结论** RIPC可通过缓解低压低氧引起的外周循环阻力下降,有效维持组织的氧供,缓解急进高原引起的心血管代偿性反应,提高急进高原人体早期的适应能力。

[**关键词**] 远端肢体缺血预处理;急性低压低氧;血流动力学;脑氧饱和度

[**中图法分类号**] R181.34; R364.12; R594.3 [**文献标志码**] A

Remote ischemic preconditioning alleviates hemodynamic changes induced by acute altitude exposure

LI Yue[1], XIANG Lunli[1], DUAN Jiaxiang[1], GU Jianteng[1], YI Bin[1], LU Kaizhi[1], CHEN Ka[2], MI Mantian[2], LI Peng[3], NING Jiaolin[1] [1]Department of Anesthesiology, First Affiliated Hospital, [2]Research Center for Nutrition and Food Safety, Faculty of Military Preventive Medicine, [3]Department of High Altitude Operational Medicine, Faculty of High Altitude Military Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the effects of remote ischemic preconditioning (RIPC) on hemodynamic parameters and cerebral oxygen saturation in healthy adults under acute exposure to altitude. **Methods** Twenty-four healthy male cadets (24.0±1.7 years old) were recruited from Army Medical University during March and July, 2020, and equally and randomly divided into control and RIPC groups. After the hemodynamic parameters and cerebral oxygen saturation were measured at baseline for all participants, those of the RIPC group were subjected to 7 consecutive days of upper limb ischemic preconditioning with a pneumatic sphygmomanometer, while those of the control group underwent the same

[**基金项目**] 军队十三五后勤科研重大项目(AWS17J014)

[**通信作者**] 甯交琳,E-mail:NJiaolin1976@126.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

procedure but without ischemic treatment. A hypobaric chamber was used to simulate the oxygen partial pressure and atmospheric pressure at an altitude of 4 000 m. The changes of mentioned indexes were observed and compared between the 2 groups, before decompression and 2 h after reaching the simulated altitude. Moreover, blood samples of the participants were collected to determine the levels of norepinephrine and endothelin-1. **Results** There were no significant differences in the baseline values and the values before decompression between the 2 groups. At 2 h after reaching simulated altitude of 4 000 m, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), and systemic vascular resistance (SVR) were all decreased in the control group; while stroke volume (SV), stroke index (SI), and SBP were declined in the RIPC group ($P<0.05$). Among these changes, the reduction of SVR was remarkably lower in the RIPC group (1 172.8/1 130.9 dyn·s·cm^{-5}, 3.6%) than the control group (1 225.8/993.0 dyn·s·cm^{-5}, 19.8%) ($P=0.009$), whereas the decrease of SV in the RIPC group (99.3/84.3 mL, 17.8%) was higher than that in the control group (82.9/78.8, 4.1%) ($P=0.032$). All the subjects showed elevated heart rate and reduced pulse oxygen saturation and left and right cerebral oxygen saturations, with significant differences before and after decompression in both groups ($P<0.01$). However, the RIPC group presented smaller reduction of left cerebral oxygen saturation than the control group [(−6.0±3.5)% *vs* (−8.6±2.4)%, $P=0.049$]. Meanwhile, the RIPC group had raised level of norepinephrine when compared with the control group (7 233±1 175 *vs* 5 995±1 079 pmol·L^{-1}, $P<0.05$). **Conclusion** Remote ischemic preconditioning can effectively maintain tissue oxygen supply by relieving the decrease of SVR caused by hypobaric hypoxia, which alleviates the cardiovascular compensatory response to hypobaric hypoxia, and thus improves the early acclimatization in human under acute altitude exposure.

[**Key words**] remote ischemic preconditioning; acute hypobaric hypoxia; hemodynamics; cerebral oxygen saturation

Supported by the Major Project of the "Thirteenth Five-Year Plan" of Logistic Scientific Research of PLA (AWS17J014). Corresponding author: NING Jiaolin, E-mail: NJiaolin1976@126.com

我国拥有世界上最大的高原面积,最多的高原人口,自2006年青藏铁路开通以来,前往西藏旅游人数逐年增多。而在低压、低氧、寒冷、低湿和高辐射的极端高原环境下,未经适应的人快速暴露于高原易导致急性高原病,表现为头痛、乏力、恶心、呕吐、情绪低落等一系列综合征,严重者可出现高原肺水肿、高原脑水肿等影响健康状况、甚至危及生命[1]。目前虽然有很多预防急性高原病的措施,如阶梯习服、低氧预适应、药物预防等[2],但是这些手段具有耗时长、不能大规模进行、副作用大等缺陷。因此,探索节省时间、耐受性良好、易于实施和广泛开展的高原习服方案对于需要急进高原,尤其是大批量进入高原的人员显得格外急迫。

1986年MURRY等[3]研究发现短暂的心肌缺血和再灌注可以提高心肌对随后长时间缺血或缺氧的耐受性,这种现象被称为心肌的缺血预处理。随后的临床研究发现,短时间的远端肢体缺血再灌注也可对重要脏器提供相似的保护作用[4-6]。

急性高原暴露后,由于氧分压和大气压的降低,机体各器官组织存在广泛的缺氧适应和改变,针对缺氧心血管系统是最早进行代偿的系统,以缓解机体的缺氧状态。然而心血管系统的代偿性反应本身也会引起机体的不适,而且过度代偿将会导致高原病的发生。因此,本研究拟观察远端肢体缺血预处理(remote ischemic preconditioning, RIPC)对健康成年男性急性暴露于高原后短时间内心血管系统代偿反应的影响,以探索RIPC对缓解急进高原后早期不良反应是否具有保护作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究通过陆军军医大学伦理委员会批准(2020第003-03)。于2020年3-7月招募就读于陆军军医大学的成年男性学员24名为研究对象,签署知情同意书。24名被试者随机分为对照组和缺血预处理(RIPC)组。纳入标准:年龄22~25岁,常住地海拔<1 000 m,身体健康,受试期间未服用任何药物。排除标准:近两年内有高原(>2 500 m)旅居史,有高血压、冠心病、哮喘、上呼吸道感染、贫血、减压病史。

1.2 试验方案

1.2.1 RIPC干预 3~4个5 min周期性的上肢

缺血预处理对心血管系统、心脏、肝脏等重要脏器缺血再灌注损伤具有保护作用[7]。文献报道的人类双上肢缺血处理施加的压力标准为超过被试者实测收缩压40 mmHg(一般为200~220 mmHg)。针对健康成年被试者,在实测收缩压值上增加30~40 mmHg,将压力设置为180 mmHg,利用气压式血压计进行双上肢加压,压力带宽10 cm,捆绑固定于肘横纹上方2 cm,持续加压5 min,放松5 min,每天进行4个循环(共计35 min),进舱前每天一次,连续7 d[7-8]。

1.2.2 模拟4 000 m高原的暴露方案 以6~8 m/s的速度上升至4 000 m高度,停留2 h后监测血流动力学指标和脑氧饱和度。

1.2.3 舱室系统 本研究包含模拟急性高海拔试验内容,遵循过往研究的方法,利用陆军军医大学模拟低压舱作为研究基地开展研究(中国贵航集团风雷军械厂制造)[9]。

1.3 观察指标

1.3.1 循环动力学监测 采用无创连续血流动力监测技术(continuous non-invasive blood pressure monitor, CNAP,广州鑫驹科贸发展有限公司)获取相关参数:将传感器置于患者中指和食指测定脉搏压,采用标准的袖带进行血压校准,通过传感器的红外装置采集心脏每次搏动的血容量信号,获得与主动脉一致的实时、连续无创动脉血压数据。有创动脉血压是血压监测的金标准,CNAP实时连续血压监测数据与有创动脉测得的数据一致,并且明显优于间歇式测量得到的血压数据[10]。CNAP测量的连续无创心输出量与脉搏分析连续心排量监测系统(pulse index continuous cardiac output,PICCO)获得的有创心输出量具有一致性[11]。CNAP获取的主要参数:脉率(pulse rate,PR)、收缩压(systolic blood pressure,Sys)、舒张压(diastolic blood pressure, Dia)、平均动脉压(mean arterial pressure, Mean)、心输出量(cardiac output, CO)、心脏指数(cardiac index,CI)、每搏输出量(stroke volume,SV)、每搏指数(stroke index,SI)、外周血管阻力(systemic vascular resistance,SVR)、外周血管阻力指数(systemic vascular resistance index,SVRI)、脉压变异率(pulse pressure variation,PPV)等。

1.3.2 脑氧饱和度监测 采用大脑功能监测仪(购自美国迈心诺公司)监测脑功能参数,包括血氧饱和度(SpO_2)、前额左侧脑氧饱和度(LsO_2)、前额右侧脑氧饱和度(RsO_2)、患者状态指数(patient status index,PSI)、灌注变异指数(perfusion variation index,PVI)等。

1.3.3 血液标本检测 抽取静脉血,室温静置30 min后离心收集上清,测定内皮素-1(endothelin 1, ET-1)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)含量。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件处理数据,符合正态分布的数据用$\bar{x}\pm s$表示,非正态分布的数据用$M(P_{25}, P_{75})$表示。自身对照采用配对样本t检验,两组间比较使用独立样本t检验,不符合正态分布的数据采用非参数检验。$P<0.05$认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 被试者的基本情况

两组被试者基线资料见表1。

表1 对照组与RIPC组被试者的基线资料($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

检测项目	对照组	RIPC组
年龄/岁	24.2±1.9	23.8±1.2
体质指数/kg·m^{-2}	22.3±1.0	22.3±2.2
Sys/mmHg	115.0±7.5	112.8±10.2
Dia/mmHg	66.0±4.9	68.3±7.6
Mean/mmHg	82.2±5.1	83.6±6.9
PR/bpm	67.3±6.7	67.5±7.2
CO/L·min^{-1}	5.77±0.43	5.80±0.68
CI/L·min^{-1}·m^{-2}	3.32±0.27	3.20±0.31
SV/mL	85.2±8.3	83.3±10.7
SI/mL·m^{-2}	48.4±4.8	46.8±5.4
SVR/dyn·s·cm^{-5}	1 053.5±77.6	1 086.3±169.2
SVRI/dyn·s·m^2·cm^{-5}	1 805.4±194.6	1 965.2±306.5
PPV(%)	11.1±3.7	9.7±2.8
PVI(%)	24.9±5.1	22.7±4.9
PSI	87.9±6.5	91.2±5.3
SpO_2(%)	97.3±0.6	97.4±1.1
LsO_2(%)	68.1±2.3	69.3±2.2
RsO_2(%)	68.9±2.5	70.1±2.7

2.2 到达海拔4 000 m前后血流动力学的情况

进入模拟舱时(减压前)两组各项指标组间比较均无统计学差异($P>0.05$)。

与进入模拟舱时比较,减压至海拔4 000 m 2小时后对照组Sys、Dia、Mean、SVR均降低($P<0.05$),RIPC组SV、SI、Sys均降低($P<0.05$),SVR(1 172.8±248.4 dyn·s·cm^{-5} *vs* 1 130.9±91.0 dyn·s·cm^{-5})虽然也有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),两组PR均显著增加($P<0.01$,表2)。到达4 000 m 2小时后,RIPC组SVR(1 172.8/1 130.9 dyn·s·cm^{-5} *vs* 1 225.8/993.0 dyn·s·cm^{-5})降低的幅度(3.6% *vs* 19.8%, $P=0.009$)小于对照组,RIPC组SV(99.3/84.3 mL *vs* 82.9/78.8 mL)降低的幅度(17.8% *vs* 4.1%, $P=0.032$)高于对照组,差异有统计学意义(表3)。

表 2 进入 4 000 m 海拔低压氧舱前后对照组与 RIPC 组血流动力学参数[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$,$n=12$]

测量指标	对照组			RIPC 组		
	减压前	减压后	P	减压前	减压后	P
Sys/mmHg	120.5±7.4	114.3±7.1	0.043	128.9±12.9	121.4±8.0	0.009
Dia/mmHg	73.8±7.1	70.1±5.9	0.004	71.9±10.4	70.2±9.6	0.484
Mean/mmHg	85.6±7.9	79.6±6.1	0.024	89.9±9.4	80.5±10.4	0.061
PR/bpm	62.3±9.5	74.8±11.3	0.001	58.9±4.8	69.7±8.9	0.002
CO/L·min^{-1}	5.37±0.80	5.91±1.08	0.14	5.86±0.97	5.98±0.66	0.664
CI/L·min^{-1}·m^{-2}	3.06±0.49	3.30±0.53	0.231	3.23±0.47	3.21±0.39	0.697
SV/mL	82.9±8.5	78.8±9.1	0.271	99.3±18.9	84.3±10.4	0.003
SI/mL·min^{-2}	47.3±4.8	44.7±3.5	0.232	54.8±9.8	46.3±5.9	0.027
SVR/dyn·s·cm^{-5}	1 225.8±175.0	993.0±164.9	0.026	1 172.8±248.4	1 130.9±91.0	0.576
PPV(%)	10.8±5.2	8.7±2.8	0.098	10.8±3.6	13.3±6.7	0.504
PVI(%)	24.2±5.9	24.5±4.3	0.893	24.5(16.0,27.0)	21.0±3.6	0.633

表 3 两组被试者进入模拟舱后两小时后与进入模拟舱时参数的差值[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$,$n=12$]

	对照组	RIPC 组	P
Sys/mmHg	−7.1±5.2	−7.5±5.6	0.857
Dia/mmHg	−5.2±4.6	−1.8±4.8	0.095
Mean/mmHg	−7.5±5.3	−9.4±5.4	0.393
PR/bpm	11.3±3.9	10.8±5.4	0.791
CO/L·min^{-1}	0.41±0.38	0.12±0.28	0.368
CI/L·min^{-1}·m^{-2}	0.22(−0.20,0.60)	0.07(−0.40,0.55)	0.538
SV/mL	−3.4±2.8	−15.0±6.2	0.032
SI/mL·m^{-2}	−2.2±3.2	−7.0±3.7	0.102
SVR/dyn·s·cm^{-5}	−242.4±148.8	−41.8±181.2	0.009
PPV(%)	−2.5±4.5	2.4±3.5	0.09
PVI (%)	0.3±6.8	−0.8±6.3	0.78
PSI	2.0(0,4.0)	1.6(0,2.8)	0.261
SpO_2(%)	−15.6±3.8	−16.6±3.5	0.541
LsO_2(%)	−8.6±2.4	−6.0±3.5	0.049
RsO_2(%)	−9.5±3.3	−6.3±4.8	0.079

2.3 到达海拔4000 m前后脑氧饱和度的情况

进入模拟舱后(减压前)两组被试者组间各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。与减压前的参数相比,对照组 SpO_2[97(97,98)% *vs* 82(80,85)%,$P=0.003$]和 RIPC 组 SpO_2[97(97,98)% *vs* 81(78,84)%,$P=0.002$]均降低,对照组 LsO_2[70.2(68.0,72.0)% *vs* 61.4(58.0,64.0)%,$P=0.003$]和 RsO_2(71.2±3.1% *vs* 61.1±3.2%,$P<0.001$)及 RIPC 组 LsO_2(71.6±2.4% *vs* 65.6±3.5%,$P<0.001$)和 RsO_2(70.5±3.6% *vs* 64.3±1.9%,$P<0.001$)均降低(表4)。达到海拔4 000 m后,RIPC 组 LsO_2 下降幅度低于对照组(−6.0±3.5% *vs* −8.6±2.4%,$P=0.049$),组间比较具有统计学差异(表3)。

表 4 进入 4 000 m 海拔低压氧舱前后对照组与 RIPC 组脑参数[$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$,$n=12$]

测量指标	对照组			RIPC 组		
	减压前	减压后	P	减压前	减压后	P
PSI	88(89,93)	91(91,94)	0.138	91(89,92)	91(91,94)	0.527
SpO_2(%)	97(97,98)	82(80,85)	0.003	97(97,98)	81(78,84)	0.002
LsO_2(%)	70.2(68.0,72.0)	61.4(58.0,64.0)	0.003	71.6±2.4	65.6±3.5	<0.001
RsO_2(%)	71.2±3.1	61.1±3.2	<0.001	70.5±3.6	64.3±1.9	<0.001

2.4 血清指标

RIPC 组被试者循环 NE 水平高于对照组[(7 233±1 175) pmol·L^{-1} *vs* (5 995±1 079) pmol·L^{-1},P=0.015 8],差异有统计学意义;两组 ET-1 水平差异无统计学意义(图 1)。

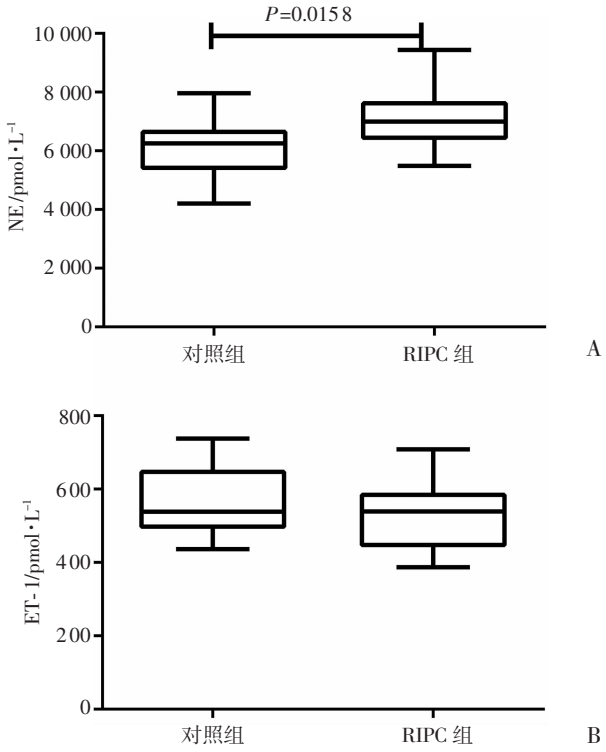


图 1 RIPC 干预后与对照组循环 NE(A)与 ET-1(B)含量比较($\bar{x}\pm s$,n=12)

3 讨论

随着海拔高度的增加,大气压逐渐降低,空气氧分压也逐渐降低。从海平面到海拔 4 000 m 大气压由 101.3 kPa 降至 61.6 kPa,周围环境的氧分压从 21.2 kPa 降至 12.9 kPa。世居平原未经适应的人群快速暴露于高海拔环境,会出现普遍的缺氧状态。

3.1 对照组急性暴露于模拟 4 000 m 前后各指标比较

在本研究中,对照组 12 名世居平原的健康男性被试者在急进模拟 4 000 m 海拔低压氧舱后,随着空气氧分压急剧降低,动脉血氧饱和度迅速下降,循环系统表现为心率增加以提高组织灌注,满足机体氧供不足时的耗氧需求,而外周血管阻力、收缩压、舒张压及平均动脉压均下降。机体调控血压的机制非常复杂。缺氧可刺激外周化学感受器增加交感神经活动引起心率显著增加,同时,缺氧可直接导致外周血管舒张,进而引起外周血管阻力下降[1,12];在进入 4 000 m 后对照组搏出量有所下降,心输出量的增加几乎完全由心率的增加引起,根据左心做功指数=0.013 6×(平均动脉压−左房压)×SV×HR/体表面积的公式,可以推断出对照组在高原低氧环境主要通过增加心脏做功以维持组织灌注。然而,心输出量的增加不足以代偿外周阻力下降导致的血压下降,总体效应表现为收缩压、舒张压、平均动脉压降低,被试者状态指数表明被试者意识清醒,而脑氧饱和度显著降低,大脑通过增加氧的摄取维持基本的神经功能,然而当脏器氧耗进一步增加时,没有足够的氧贮备代偿、机体对氧需求的增加可能是引起急性高原反应的重要原因。本研究还发现反映循环容量的脉压变异率及灌注变异指数无明显改变,提示急进高原后早期循环血容量无明显变化。

3.2 RIPC 后急性暴露于模拟 4 000 m 前后各指标比较

RIPC 后,每搏输出量、收缩压已出现升高的趋势,其原因可能是 RIPC 导致机体去甲肾上腺素分泌增多,这也是 RIPC 缓解缺氧导致外周血管阻力降低的重要机制[13]。当人体暴露于模拟高原低氧低压环境后,心率增加、血氧饱和度降低,当经过缺血预处理后,外周循环阻力、左侧脑氧饱和度下降幅度均有所缓解,与 RIPC 增加循环去甲肾上腺素水平有关,这一效应缓解了急进高原早期血压下降,有效保证了脏器的灌注和氧供。此外,缺血预处理组较对照组搏出量下降幅度更高,心率增加幅度小,因此降低了心脏做功,有利于维持在高原环境下心肌氧供和氧耗的再平衡,有利于机体适应高原低氧环境。右侧脑氧饱和度下降幅度也有所缓解,但差异无统计学意义,其原因可能与优势侧和非优势侧大脑的氧耗不同有关。

3.3 RIPC 改善急性高原暴露心血管代偿反应的机制

RIPC 保护作用的体液机制研究有很多,然而体液介质的准确物质目前仍不明确,本研究发现 RIPC 引起机体去甲肾上腺素增高,与文献报道的研究相一致[14-15]。此外,ET-1 是已知的收缩血管最强的物质,但在本研究中,没有观察到缺血预处理引起 ET-1 的改变。此外,在以往的试验和研究中,RIPC 都被证明可以增加脑血流量[16],在缺氧 5 h 后,RIPC 可显著缓解急性高原反应时大脑评分的降低,提高了认知能力[17]。本研究虽未测定脑功能,但 RIPC 显著缓解了急进高原后脑氧的降低,进一步印证了上述研究结果。

进入高原后,人体认知功能、情绪、感知能力、反射

活动及动作的准确性和协调性将受到明显影响,从而导致人员注意力无法集中、主观能动性下降、记忆力减低等[18]。现代军事行动需要快速将人员部署到极端环境,很少、甚至没有时间进行生理适应。引起高原环境下上述脑功能改变的因素众多,而缺氧是其中的主要原因,因此研究缓解急性高原反应的应对措施,具有重要的军事卫勤价值。本研究发现 RIPC 可通过维持组织灌注,进而改善组织的氧供,可见这一适应性训练不仅对具有自我调控能力的脏器(脑、心脏和肾脏)、也对氧需求旺盛而不具有自我调控能力的器官(如肝脏、胃肠道)的灌注具有重要意义,进而可能有效缓解了以头痛、头晕、胸闷、气短、心悸、食欲减退、恶心、呕吐,记忆力和思维能力减退为主要表现的急性高原反应。

RIPC 是通过诱导轻微损伤,从而诱导远隔重要脏器耐受随后发生的严重缺血缺氧损伤[5]。分析既往关于 RIPC 的研究报道,上肢、下肢缺血预处理对远隔脏器的缺血损伤都表现出保护作用,其中肢体缺血的时间和实施次数是 RIPC 是否产生远隔脏器保护作用及最佳保护效应的最重要因素[7]。XIN[19]、LI[20]等研究表明,1~2 个循环、缺血 10 min,与 4 个循环、缺血 1~3 min 均能产生一定的远隔脏器保护效应,然而,3~4 个循环、缺血 5 min、再灌注 5 min 可产生最大的保护效应,因此本研究选择缺血 5 min、再灌注 5 min,4 个循环作为缺血预处理的方案。目前尚没有关于不同肢体部位缺血预处理对高原低氧暴露保护效应的差异的研究,在正在进行的更大规模的健康被试者中验证本研究的 RIPC 方案对急进高原早期的保护效应,以为该方案的实施和推广提供坚实的试验支持和理论依据,并探索上肢与下肢缺血预处理的结局有无不同。

3.4 结论

综上所述,RIPC 可通过增加机体去甲肾上腺素的分泌,有效缓解高原低氧低压引起的外周血管阻力下降,维持收缩压、舒张压、平均动脉压的稳定,有利于维持重要脏器的灌注,有效地提高脑氧饱和度,增强机体的代偿功能。缺血预处理有利于度过高原急性暴露的早期阶段,避免由于循环代偿不足或过度可能引起的高原反应,故而使机体能够更加平稳的适应高原环境。因此,RIPC 为急性进驻高原提供了新的习服方法,并且具有操作简单、重复性好、安全性高等优点,具有广泛的应用前景。

参考文献:

[1] LUKS A M, SWENSON E R, BARTSCH P. Acute high-altitude sickness[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(143): 160096. DOI: 10.1183/16000617.0096-2016.

[2] IMRAY C, WRIGHT A, SUBUDHI A, *et al*. Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(6): 467-84. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.02.003.

[3] MURRY C E, JENNINGS R B, REIMER K A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. Circulation, 1986, 74(5): 1124-1136. DOI: 10.1161/01.cir.74.5.1124.

[4] KOCH S, GONZALEZ N. Preconditioning the human brain: proving the principle in subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke, 2013, 44(6): 1748-1753. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000773.

[5] RANDHAWA P K, BALI A, JAGGI A S. RIPC for multiorgan salvage in clinical settings: evolution of concept, evidences and mechanisms[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 746: 317-332. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.08.016.

[6] ZARBOCK A, SCHMIDT C, VAN AKEN H, *et al*. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 313(21): 2133-2141. DOI: 10.1001/jama.2015.4189.

[7] KANORIA S, JALAN R, SEIFALIAN A M, *et al*. Protocols and mechanisms for remote ischemic preconditioning: a novel method for reducing ischemia reperfusion injury[J]. Transplantation, 2007, 84(4): 445-458. DOI: 10.1097/01.tp.0000228235.55419.e8.

[8] SZIJÁRTÓ A, CZIGÁNY Z, TURÓCZI Z, *et al*. Remote ischemic perconditioning: a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review[J]. J Surg Res, 2012, 178(2): 797-806. DOI: 10.1016/j.jss.2012.06.067.

[9] H HUANG, H DONG, J ZHANG, *et al*. The role of salivary miR-134-3p and miR-15b-5p as potential non-invasive predictors for not developing acute mountain sickness[J]. Front Physiol, 2019, 10: 898. DOI: 10.3389/fphys.2019.00898.

[10] JELEAZCOV C, KRAJINOVIC L, MÜNSTER T, *et al*. Precision and accuracy of a new device (CNAPTM) for continuous non-invasive arterial pressure monitoring: assessment during general anaesthesia[J]. Br J Anaesth, 2010, 105(3): 264-272. DOI: 10.1093/bja/aeq143.

[11] WAGNER J Y, GROND J, FORTIN J, *et al*. Continuous noninvasive cardiac output determination using the CNAP system: evaluation of a cardiac output algorithm for the analysis of volume clamp method-derived pulse contour[J]. J Clin Monit Comput, 2016, 30(4): 487-493. DOI:10.1007/s10877-015-9744-1.

[12] BILO G, CARAVITA S, TORLASCO C, *et al*. Blood pressure at high altitude: physiology and clinical implications[J]. Kardiol Pol, 2019, 77(6): 596-603. DOI:10.33963/KP.14832.

[13] TANK A W, LEE WONG D. Peripheral and central effects of circulating catecholamines[J]. Compr Physiol, 2015, 5(1): 1-15. DOI:10.1002/cphy.c140007.

[14] SPRICK J D, RICKARDS C A. Combining remote ischemic preconditioning and aerobic exercise: a novel adaptation of blood flow restriction exercise[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2017, 313(5): R497-R506. DOI:10.1152/ajpregu.00111.2017.

[15] TSIBULNIKOV S Y, MASLOV L N, GORBUNOV A S, *et al*. A review of humoral factors in remote preconditioning of the heart[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2019, 24(5): 403-421. DOI:10.1177/1074248419841632

[16] HESS D C, BLAUENFELDT R A, ANDERSEN G, *et al*. Remote ischaemic conditioning-a new paradigm of self-protection in the brain[J]. Nat Rev Neurol, 2015, 11(12): 698-710. DOI:10.1038/nrneurol.2015.223.

[17] BERGER M M, KÖHNE H, HOTZ L, *et al*. Remote ischemic preconditioning delays the onset of acute mountain sickness in normobaric hypoxia[J]. Physiol Rep, 2015, 3(3): e12325. DOI:10.14814/phy2.12325.

[18] DE AQUINO LEMOS V, ANTUNES H K, DOS SANTOS R V, *et al*. High altitude exposure impairs sleep patterns, mood, and cognitive functions[J]. Psychophysiology, 2012, 49(9): 1298-1306. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2012.01411.x.

[19] XIN P, ZHU W, LI J, *et al*. Combined local ischemic postconditioning and remote perconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(6): H1819-H1831. DOI:10.1152/ajpheart.01102.2009.

[20] LI L, LUO W J, HUANG L J, *et al*. Remote perconditioning reduces myocardial injury in adult valve replacement: a randomized controlled trial[J]. J Surg Res, 2010, 164(1): e21-e26. DOI:10.1016/j.jss.2010.06.016.

(**收稿**:2021-06-07;**修回**:2021-09-08)

(编辑 张艺霖)