

高原性心脏病的临床诊治：现状、挑战与未来

刘宇翔, 张誉潇, 田婷婷, 刘川, 秦浙学*

陆军军医大学第二附属医院心血管内科, 重庆 400037

[专家简介]

秦浙学, 医学博士, 陆军军医大学新桥医院心血管内科副主任医师、副教授、博士研究生导师。哈佛医学院访问学者, 中华医学会心血管病学分会临床研究学组委员、中国医师协会心血管内科医师分会动脉粥样硬化化学组委员、美国心脏病学会专家会员。作为副主编参编多部学术专著; 主持国家自然科学基金面上项目等课题10余项; 以第一作者及通信作者在SCI收录期刊发表论文30余篇; 获国家教学成果二等奖、军队教学成果奖一等奖等多项奖励。

[中图分类号] R595.6 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1008.2025.1017

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘宇翔, 张誉潇, 田婷婷等. 高原性心脏病的临床诊治: 现状、挑战与未来[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1008.2025.1017.

[收稿日期] 2025-05-27 [录用日期] 2025-08-20 [上线日期] 2025-10-17

[摘要] 高原性心脏病(HAHD)是在高原低氧环境中发生的以肺动脉压力升高、右心室功能障碍为主要特征的心脏疾病, 目前国内外对其诊断及治疗尚未形成广泛共识。国内在临床实践中大多将HAHD定义为高原缺氧诱发的肺动脉高压(PAH)伴心脏功能受损, 国际上则遵循国际高山医学协会(ISSM)提出的《青海共识》, 将HAHD与其他慢性高原病统称为“高原肺动脉高压(HAPH)”。此外, 在诊断中还存在关键指标肺动脉压力难以精确测量等不足。随着检测技术的革新, 脑钠肽(BNP)、心肌肌钙蛋白(cTn)I和cTnT等新型生物学标志物及经胸超声心动图(TTE)、心脏磁共振成像(CMR)等影像学技术在HAHD的诊断中逐渐显现出潜在的价值。治疗方面, 传统的措施包括脱离高原环境、氧疗、纠正心力衰竭等, 降低PAH的靶向药物也初步显示出潜在的临床获益, 但临床证据尚不充分。未来亟待整合多种新技术以构建精准、简便的诊断体系, 开发便携式监测设备, 推动诊断标准达成国际共识, 并探索其综合防治策略。

[关键词] 高原性心脏病; 诊断标准; 生物学标志物; 影像学诊断; 治疗

High altitude heart disease: current status, challenges, and future directions in clinical management

Liu Yu-Xiang, Zhang Yu-Xiao, Tian Ting-Ting, Liu Chuan, Qin Zhe-Xue*

Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

*Corresponding author, E-mail: zhaxueqin@126.com

This work was supported by the National Key Research and Development Program (2022YFA1104204), and the Xinqiao Hospital of Army Medical University Discipline Talent Incubation Support Program (2022YQB001)

[Abstract] High altitude heart disease (HAHD), a cardiac condition characterized by elevated pulmonary arterial pressure and right ventricular dysfunction due to chronic hypoxia, currently lacks internationally standardized diagnostic criteria, with a divergence between regional clinical definitions focusing on hypoxia-induced pulmonary hypertension and the International Society for Mountain Medicine's broader categorization of it as high altitude pulmonary hypertension (HAPH) within chronic mountain sickness. This diagnostic challenge is compounded by the practical difficulty in accurately measuring pivotal indicators like pulmonary artery pressure; however, the integration of novel biomarkers such as BNP and cardiac troponins with advanced imaging techniques like transthoracic echocardiography and cardiac magnetic resonance is unveiling promising pathways for improved diagnosis. Therapeutically, while conventional strategies including descent to lower altitude and oxygen therapy remain foundational, targeted therapies for pulmonary hypertension have revealed potential clinical benefits, albeit with a pressing need for more robust evidence. Consequently, future priorities must center on forging an international diagnostic consensus, developing integrated and portable

[基金项目] 国家重点研发计划(2022YFA1104204); 陆军军医大学新桥医院学科人才孵化支持项目(2022YQB001)

[作者简介] 刘宇翔, 博士研究生, 主要从事血管损伤和修复方面的研究

[通信作者] 秦浙学, E-mail: zhaxueqin@126.com

diagnostic systems, and exploring comprehensive treatment strategies to address this significant high-altitude health burden.

[Key words] high altitude heart disease; diagnostic criteria; biomarkers; imaging diagnosis; treatment

全球约有 8160 万人长期生活在海拔 2500 m 及以上地区, 占世界总人口的 1.07%^[1], 同时每年有超过 1 亿低海拔居民因旅游或工作需要而前往高海拔地区^[2]。长期生活在高海拔环境中可造成慢性缺氧, 进而导致肺血管永久性重塑及高原肺动脉高压 (high altitude pulmonary hypertension, HAPH), 这种病理变化会进一步引发心脏结构的改变, 最终可能发展为高原性心脏病 (high altitude heart disease, HAHD)^[3]。流行病学调查发现, 成人 HAHD 的患病率在移居高原的哈萨克族和汉族中最高, 分别为 2.95% 和 2.07%。在海拔 4280 m 的地区, 汉族人群的患病率 (男性 7.77%、女性 1.76%) 明显高于藏族 (男性 1.78%、女性 0.56%), 为后者的 3 倍以上^[3]。由此可见, HAHD 是一种严重影响高原群体生命质量及生存率的重要疾病, 明确其疾病定义、推进共识形成、制定临床诊断与治疗策略, 已成为高原医学领域的迫切课题。

1 疾病定义: 从分歧走向整合

目前国内外针对 HAHD 的研究虽然较多, 但尚未形成统一的定义标准。国内普遍将其归为慢性高原病的一个亚型, 强调其在高原低氧环境中逐步演进的肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 及后续的心脏结构与功能障碍^[4]。而在 2004 年第六届国际高原医学大会中, 慢性病专家小组将 HAHD 与肺心病、亚急性高原病等统称为 HAPH, 并明确提出了血流动力学标准 [平均肺动脉压 (mPAP) > 30 mmHg 或肺动脉收缩压 > 50 mmHg], 辅以右心室肥大及中度低氧血症表现, 同时排除红细胞增多症的影响^[5]。

HAHD 定义的差异可能源于学界对其核心病理环节的关注点不同。综合现有的研究, 笔者认为 HAHD 可被明确定义为: 在高原低氧环境下, 以肺动脉压力升高 (mPAP > 30 mmHg 或肺动脉收缩压 > 50 mmHg) 为主要特征, 伴有右心室结构和功能改变, 最终可进展为右心功能衰竭的心脏疾病。该定义突出了其连续性的疾病进程及明确的功能损害终点, 有助于推动临床早期识别与干预。

2 核心病理机制: 从低氧启动到心功能失代偿

高原慢性低氧为 HAHD 的核心病理生理机制, 由低氧触发一系列适应性反应及最终的失代偿性反应。慢性缺氧不仅可引发肺血管持续收缩, 还可诱导肺血管壁结构发生显著改变^[6], 如平滑肌细胞增生和内膜增厚, 这些重塑过程共同导致肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 持续增加, 最终形成 PAH。而肺动脉压的升高会显著增加右心室的射血阻力, 即后负荷。面对这一挑战, 右心室初期通过代偿性肥厚来维持心输出量, 然而长期承受过重的后负荷最终不可避免地导致右心室扩张、收缩功能下降, 出现右心室功能障碍乃至右心功能衰竭^[6]。严重的右心衰竭可进一步引发体循环静脉淤血, 表现为肝大、腹水、下肢水肿等症状, 严重时甚至影响左心室充盈, 导致整体心输出量下降。这一连串的病理生理反应凸显了 HAHD 作为一种进展性、系统性疾病的重要特征, 也提示其治疗应着眼于早期阻断肺血管重塑与右心功能衰竭之间的恶性循环。

3 诊断标准: 现行框架与争议焦点

HAHD 诊断面临的主要挑战在于其缺乏特异性的临床表现。该病常见的 PAH 和右心室肥厚/扩大征象在影像学检查中极易与肺源性心脏病及其他导致右心负荷过重的疾病相混淆。患者的典型症状如呼吸困难、发绀和下肢水肿等也与冠心病、慢性心力衰竭等常见的心血管疾病高度重叠。因此, HAHD 的诊断必须建立多维度评估体系, 重点结合患者长期高原居住史并综合临床表现、影像学特征及实验室检查结果进行鉴别诊断。

在我国, 中华医学会于 1996 年提出了高原病的诊断标准, 将 HAHD 分为小儿 HAHD 和成人 HAHD^[7]。其中, 成人 HAHD 诊断标准包括: (1) 高原居住史; (2) 以右心室肥厚或右心功能不全为主要特征的临床表现; (3) 具有 PAH 的征象表现 (需满足以下两项以上): 心电图见心电图轴右偏及明显右心室肥厚; 超声心动图右室流出道 ≥ 33 mm, 右室内径 ≥ 23 mm; X 线胸片见右肺下动脉干横径 ≥ 17 mm 及或右肺下动脉干横径与气管横径比值 ≥ 1.10 ; 右心导管测量肺动脉平均压 ≥ 25 mmHg (3.33 kPa)。小儿 HAHD 的诊断则主要依据呼吸困难、发绀等临床表现及充血性心力衰竭、显著的 PAH 和极度右心肥大征象 (心电图、超声心动图、胸部 X 线片、心导管等检查中两项以上证实)。

2004 年, 我国吴一天院士牵头与慢性高原病国际工作组合作提出了《慢性高原病的青海诊断标准》^[8]。

其中, 针对 HAHD 的诊断要点包括: (1)核心标准[mPAP>30 mmHg 或肺动脉收缩压>50 mmHg(静息, 海平面高度)]; (2)症状/体征(呼吸困难、咳嗽、发绀、失眠、易怒、右心功能衰竭); (3)胸部 X 线片[心脏增大(以右室、右房增大为主), 肺动脉段突出]; (4)心电图(电轴右移, 右心室肥厚); (5)超声心电图[右心室肥大和(或)功能障碍]。排除标准: 排除其他原因引起的肺高压、慢性阻塞性肺疾病、肺间质病及其他心血管疾病。

2007 年, 中华医学会高原医学分会正式采纳并推广了青海标准中对于 HAHD 的定义及诊断标准^[9]。但在该标准的推广应用中发现, 由于高原地区医疗条件有限, 精确测量肺动脉压(尤其是右心导管)的技术普及度不足, 导致 HAHD 的临床检出率偏低, 过度依赖间接征象; 此外, 已有的阈值标准(mPAP>30 mmHg)近年来也开始受到挑战。目前更多学者建议将早期干预的临界值下调至 PAH 国际指南推荐的 mPAP>20 mmHg, 以期实现更早期的诊断和干预^[10]。现行 HAHD 诊断标准已沿用二十余年, 其阈值设定和适用范围均面临实际挑战, 修订工作迫在眉睫。

4 新型生物标志物: 诊断应用与前景

在传统诊断的基础上, 引入新型生物标志物有望推动 HAHD 的早期识别、危险分层、治疗效果评价及个体化治疗策略的优化, 目前发现对 HAHD 的诊断具有潜在价值的主要有脑钠肽(BNP)、心肌肌钙蛋白(cTn)I 和 cTnT、微 RNA(miRNA)、代谢组学、可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)^[11-15]。

4.1 BNP BNP 是一种由心室肌细胞在负荷增加时合成和释放的肽类激素, 具有利钠、利尿和血管扩张作用, 可拮抗心衰过程中神经内分泌的过度激活。在 HAHD 患者中, 由于慢性低氧引起的 PAH 和心室负荷增加, BNP 水平明显升高, 其浓度与心功能不全的严重程度呈正相关^[11], 提示 BNP 可作为 HAHD 的重要生物标志物, 在辅助诊断和预后评估中具有重要价值。此外, 国际指南推荐将 BNP 或氨基末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)用于心功能衰竭的筛查与排除诊断^[16]。但 BNP 对 HAHD 的特异性诊断界值仍有待大规模临床研究进一步确定。

4.2 cTnI/cTnT cTn 是心肌损伤的高度特异性标志物^[12]。研究表明, 在高原环境下, 健康人群的 cTnI 水平明显高于平原地区 $[(1.90\pm 0.18) \mu\text{g/L vs. } (0.84\pm 0.84) \mu\text{g/L}, P<0.05]$, 提示在高原环境中存在亚临床心肌损伤^[17]。此外, 有研究发现, 高敏 cTnT(hs-cTnT)水平与心功能分级、心室结构改变及射血分数具有明显的相关性, 提示其可能成为 HAHD 心肌损伤评估的关键指标, 并有望用于再住院和长期死亡风险的预测^[18]。

4.3 miRNA miRNA 参与转录后的基因表达调控, 在 PAH 血管重塑中发挥着重要作用^[13]。研究发现, 高原低氧大鼠模型中存在多个 miRNA 的差异表达, 其中 miR-30a-5p 可能通过调控靶基因 *GJA1* 的表达在高原缺氧相关心脏病中发挥重要作用^[19]。此外, 有研究通过生物信息学途径发现高原低压低氧导致的受损心肌组织中, miR-144-3p 和 miR-144-5p 的表达水平上调, 其中前者随低氧暴露时间延长而在血浆中上升, 提示其作为潜在生物学标志物的可能性^[20]。尽管 miRNA 在 HAHD 中的具体机制尚未完全明确, 但现有研究为疾病的早期诊断与机制探索提供了新视角。

4.4 代谢物 通过代谢组学技术检测生物体液中中小分子代谢物的动态变化, 能够捕捉疾病早期的特征性改变, 为 HAHD 的研究开辟了新视角^[24]。HAHD 患者普遍存在能量代谢异常, 如脂肪酸氧化障碍、糖代谢偏移及线粒体功能受损^[14]。研究显示, 心力衰竭患者会出现典型的代谢重编程现象: 脂肪酸利用率下降, 而酮体和乳酸等替代性能源的消耗明显增加^[20]。研究发现, 慢性高原病患者的血浆代谢物谱发生了显著改变, 涉及嘌呤代谢、氨基酸代谢及糖酵解等多条通路^[21-23]。此外, 2,3-二磷酸甘油酸(2,3-DPG)升高是低氧代偿的典型表现, 而磷酸肌酸与 ATP 比值下降则可直接反映心肌能量衰竭^[24]。以上这些代谢特征不仅深化了对 HAHD 机制的理解, 也有望成为新型的诊断标志物和治疗靶点。

4.5 ST2 ST2 是白细胞介素-1 受体家族成员, 包括跨膜型(ST2L)和可溶型(sST2)两种形式^[26]。ST2L 和 IL-1R 辅助蛋白(IL-1RAcP)组成的受体复合物与特异性配体白细胞介素-33(IL-33)结合后可对心脏发挥保护作用, 而 sST2 可通过竞争性结合 IL-33 阻断上述心脏保护作用并促进心肌纤维化。研究发现, sST2 水平与肺动脉收缩压、右心房内径等参数呈正相关, 提示其在右心功能评估和重构监测中具有一定价值^[15]。另有研究建议将 sST2 用于心力衰竭的分层诊断, 如 sST2<35 $\mu\text{g/L}$ 提示心衰可能性较低, >70 $\mu\text{g/L}$ 则提示重度心衰可能^[27]。因此, sST2 被认为是一个兼具机制与预后价值的新型生物标志物, 值得在 HAHD 人群中进一步验证其应用潜力。

5 影像学评估：迈向精准量化与临床转化

影像学评估在HAHD的早期识别、精准诊断及病程监测中发挥着不可替代的作用。目前经胸超声心动图(TTE)、心脏磁共振成像(CMR)、CT肺动脉成像(CTPA)构成了三大核心影像技术,分别从不同维度提供心脏结构与功能的关键信息,推动了HAHD诊疗从经验性判断迈向多参数、量化及个体化评估的新阶段。

5.1 TTE TTE因其无创、便捷及可重复性成为HAHD临床评估的首选手段。TTE与右心导管检查(RHC)在肺动脉收缩压(PASP)测量方面具良好的一致性:以 $PASP < 40 \text{ mmHg}$ 为界,TTE诊断轻度HAHD的敏感度及特异度分别为85.0%及92.2%;而以 $PASP > 70 \text{ mmHg}$ 为标准时,其识别高危患者的敏感度及特异度亦分别达到84.1%及96.3%^[28]。三尖瓣反流速度(TRV)可作为有效的辅助指标,当 $TRV > 3.4 \text{ m/s}$ 时提示PAH的可能性高,而 $TRV < 2.8 \text{ m/s}$ 时则可基本排除PAH^[29]。近年来,基于人工智能的三维超声心动图(AI-3DE)已实现技术飞跃,通过采用多阶段分类算法,对心尖两腔、四腔及长轴视图的识别准确率分别达97%、91%及97%,并可实现右心室射血分数(RVEF)等多参数的快速提取^[30]。AI-3DE与CMR所测的RVEF明显相关,联合应用可进一步提高诊断置信度^[31],展现出智能影像在HAHD诊断中的广阔应用前景。

5.2 CMR CMR凭借卓越的组织分辨力和多序列成像能力,已成为评估右心室结构、功能及组织特性的重要技术。一项针对40例HAHD患者的临床研究显示,CMR电影序列中95.0%的病例存在右心室壁增厚及肌小梁排列紊乱,92.5%出现纵向弛豫时间异常,90.0%检出心肌延迟增强(LGE)强化,充分印证了其在形态与组织学评估方面的综合优势^[32]。尽管CMR存在成本高、扫描时间长等限制,但其在揭示HAHD微观心肌改变、推进机制研究与疗效评估中的价值已使其成为高原心脏病精准医疗体系的核心组成部分。

5.3 CTPA CTPA在HAHD中的应用侧重于肺动脉系统解剖学评估与心室形态分析。该技术可精确测量主肺动脉内径(MPAD),当 $MPAD \geq 29 \text{ mm}$ 或 $MPAD/\text{升主动脉直径比值} \geq 1$ 时,对PAH具有较高的诊断敏感度与特异度^[33]。结合三维分割技术,CTPA还能定量评估心室容积、室壁厚度及肺动脉弹性,为诊断右心功能改变提供关键数据支撑。此外,CTPA还是肺栓塞诊断的“金标准”,可在HAHD的诊断中排除肺栓塞所致的肺动脉压升高和右心功能障碍^[34]。然而,设备装置要求、电离辐射与造影剂风险限制了CTPA在高原地区的广泛应用。

6 治疗策略：传统方法与前沿进展

HAHD的治疗始终围绕3大核心目标展开:病因控制、肺动脉压管理及右心功能维护。当前临床实践仍高度依赖脱离高原环境以及氧疗等基础治疗。药物干预虽已有诸多探索,但仍缺乏大规模、多中心临床研究的支持,整体治疗策略的系统性和创新性仍有大幅提升的空间。

6.1 一般治疗 根本性病因治疗是HAHD管理的首要环节。脱离高原低氧环境被视为最直接有效的措施,可显著缓解低氧引起的肺血管收缩与心肌重构^[35]。同时,可进行适当的运动来改善HAPH,从而使静息心率与血红蛋白降低到基本与平原人群相当的水平^[33]。研究表明,面罩给氧可有效降低HAPH患者的心血管风险标志物,并降低患者的心血管风险^[37]。间断复氧同样具有治疗潜力,可明显减轻缺氧所致的PAH,为无法持续氧疗的患者提供了新的治疗思路^[38]。

6.2 降低PAH的药物

6.2.1 内皮素受体拮抗剂(endothelin receptor antagonist, ERA) 内皮素系统在肺血管收缩与重塑中发挥着核心作用。波生坦作为第一代ERA,已有随机对照试验表明其可明显改善HAHD患者的运动耐量并降低肺动脉收缩压^[39-40]。在高原低压缺氧PAH动物模型中,高选择性内皮素A型受体拮抗剂安立生坦可降低肺动脉压,并改善右心室肥厚^[41]。新一代双重内皮素受体拮抗剂马昔腾坦具有更优的组织穿透性与受体亲和力,在低压缺氧的小鼠动物实验中已显示出降低肺动脉压与改善右心功能的效果^[42-43],但仍需通过高质量的临床转化研究进行证实。

6.2.2 5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂 该类药物通过增强一氧化氮(NO)-环磷酸鸟苷(cGMP)信号通路发挥肺血管舒张作用。多项研究发现,西地那非可降低患者的HAPH,改善PVR及心输出量^[44-45],但其疗效可能受到海拔高度及个体适应状态的影响^[46]。长效PDE5抑制剂他达拉非尽管在PAH治疗中显示出了良好的临床改善效果,但在HAHD领域的应用尚缺乏高质量的临床研究证实^[47]。

6.2.3 可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)激动剂 sGC激动剂具有NO依赖与非依赖的双重机制,理论上更有强效的血管舒张潜力,然而在高原低氧模型中,如利奥西呱并未表现出预期的疗效^[48],提

示HAHD的病理机制可能存在独特的通路，需审慎评估该类药物的适用场景。

6.2.4 前列环素类似物和前列环素受体激动剂 前列环素类似物及受体激动剂可通过激活腺苷酸环化酶-环磷酸腺苷-蛋白激酶A(AC-cAMP-PKA)通路发挥强效扩血管作用，对逆转肺血管重塑具有重要价值。司来帕格在低氧诱导的PAH小鼠中表现出抑制mPAP及右心室肥大的效果^[42]，但依前列醇、伊洛前列素等传统前列环素在HAHD中仍缺乏系统研究。

6.2.5 碳酸酐酶抑制剂 碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺除具有利尿作用外，还可通过调节红细胞数量对慢性高原病发挥积极的影响^[49]，同时有Meta分析支持250 mg/d乙酰唑胺用于HAHD治疗的有效性^[50]，但其是否为最佳剂量及对血流动力学的长远影响仍需进一步探讨。

6.3 心力衰竭相关药物 肺血管上 β_2 受体阻滞时，可能会导致肺血管收缩，肺动脉阻力增大。有研究初步证实， β 受体阻断剂普萘洛尔会引起肺动脉压力和PVR升高，且在高原时PVR升高更加明显，因此，一般不推荐使用 β 受体阻滞剂治疗高原心脏病患者的心衰^[51-52]。肾素-血管紧张素系统抑制剂(如血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂及血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂)在动物及人体研究中均显示抑制肺血管重塑、改善右心室功能的作用，其中沙库巴曲缬沙坦表现出优于传统ARB的综合效益^[53-54]。目前，虽然有研究报道了钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂降低肺动脉压及改善动物右心功能的作用^[55-58]，但尚无证据支持其可直接用于HAHD心衰的治疗。醛固酮受体拮抗剂如螺内酯与波生坦联用可进一步改善运动耐量及血流动力学，但缺乏在HAHD人群中的研究^[59]。正性肌力药物如多巴酚丁胺、左西孟旦和米力农可有效优化心输出量与心室负荷，其中左西孟旦还显示出改善PAH的潜力^[60]。相比之下，地高辛的疗效存疑，对RVEF、运动能力和心功能分级等指标无明显改善，且长期治疗右心衰竭的疗效仍存在争议^[48]。

6.4 前沿进展 近年来，肠道微生物组作为HAHD潜在的调控通路受到高度关注。研究发现，高原暴露可引发肠道菌群重塑，通过“肠-肺轴”干扰心肌能量代谢，增加HAHD的发病风险，可为其微生态干预提供新靶点^[61]。也有研究发现，橙皮苷等天然成分可通过调节“肠-肺轴”发挥对HAPH的保护作用，表明营养与微生物联合干预可能是未来防治的重要方向^[62]。

6.5 手术治疗 对于药物难以控制的终末期HAHD患者，心室辅助装置、肺移植及心肺联合移植是最终的治疗选择。然而，目前与HAHD相关的手术数据稀缺，风险评估与长期预后评价体系尚未建立，未来需结合多中心注册研究进一步阐明。

7 预 后

HAHD的预后差异较大，与疾病的严重程度、诊断治疗的及时性、是否及时脱离致病环境及治疗反应性密切相关。PAH和右心功能障碍通常具有良好的可逆性，早期/轻度的HAHD若能及时脱离高原环境，可恢复正常或接近正常生活，预后良好。中度HAHD如果及时诊断并启动药物治疗和氧疗^[36, 63]，可有效控制症状、延缓疾病进展，部分患者的病情可长期稳定；但若长期停留在高原，疾病仍会继续进展。重度HAHD则预后较差，出现严重右心功能衰竭是预后不良的重要标志，可导致反复住院、生活质量严重下降甚至死亡。紧急下迁至低海拔是挽救生命的关键措施^[41]。但即使下迁后，已形成的严重肺血管重塑和右心功能损害也难以完全逆转。未来还需要更多针对高原人群的长期随访研究来更精准评估不同干预措施对HAHD患者远期预后的影响。

8 总结与展望

HAHD作为高海拔地区的特征性疾病，目前其防治仍面临3大核心难题：(1)发病机制尚未完全阐明；(2)精确诊断困难；(3)缺乏特异性治疗手段。在发病机制方面，亟需借助全基因组关联分析、单细胞测序及多组学整合研究等先进技术，系统揭示其分子与生理通路。尤其值得关注的是，高原环境主要集中在某些特定地区与国家，如中国的青藏高原、南美洲安第斯山脉沿线国家，以及中亚天山山脉区域。相比之下，欧美国家受自然地理条件限制，多依靠实验室低压氧舱模拟高原环境开展相关研究。因此，中国在开展高原性疾病自然人群研究方面具备显著的天然优势与地理条件。在精确诊断方面，应当推动多学科协作，研发适用于高原环境的智能化、微型化便携监测设备，以实现更准确的临床数据采集。同时，将临床信息与机器学习等计算方法深度融合，构建更精准的诊断与分型体系，并积极推动基于大型多中心研究的国际诊断标准/共识，以提高诊断的规范性及一致性。在治疗策略方面，应重点研发针对肺血管重塑、右心功能障碍等关键病理环节的新型靶向药物，并评估现有药物的实际疗效与安全性。

期望未来的研究能在上述关键领域实现突破,切实提高高原地区患者的临床预后,为这一特殊人群提供更优质、更精准的医疗服务。我国研究人员应充分利用高原地域资源优势,深耕高原疾病,在该研究领域发挥核心引领作用,以推动全球范围内对该疾病的认知与防治进展。

【参考文献】

- [1] Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(18): e2102463118.
- [2] 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.
- [3] 吴天一. 吴天一高原医学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2020.
- [4] 付诗晗, 孙艳秋. 高原性心脏病的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 13(8): 12470-12474.
- [5] León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases[J]. *High Alt Med Biol*, 2005, 6(2): 147-157.
- [6] Pena E, Brito J, El Alam S, et al. Oxidative stress, kinase activity and inflammatory implications in right ventricular hypertrophy and heart failure under hypobaric hypoxia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6421.
- [7] 我国高原病命名、分型及诊断标准[J]. *高原医学杂志*, 1996, 6(1): 2-4.
- [8] 国际高原医学会慢性高原病专家小组. 第六届国际高原医学和低氧生理学术大会颁布 慢性高原病青海诊断标准[J]. *青海医学院学报*, 2005, 26(1): 3-5.
- [9] 关于统一使用慢性高原(山)病"青海标准"的决定[J]. *高原医学杂志*, 2007, 17(1): 1-2.
- [10] 万钧, 翟振国. 肺动脉高压临床诊治和管理中需要关注的热点问题: 基于《2022 ESC/ERS肺动脉高压诊治指南》与《中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版)》的比较与解读[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(3): 255-261, 267.
- [11] Maron BA, Brittain EL, Choudhary G, et al. Redefining pulmonary hypertension[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 168-170.
- [12] Harjola VP, Parissis J, Rocca HB, et al. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(7): 1081-1099.
- [13] Zhao H, Duan R, Wang Q, et al. miR-122-5p as a potential regulator of pulmonary vascular wall cell in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e22922.
- [14] 韩艺玮, 张致英, 郝茉莉, 等. 能量代谢紊乱在高原心脏病发生过程中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1135-1141.
- [15] 王维雯, 李德霞, 张杰, 等. 射血分数降低的心力衰竭患者血清可溶性ST2与心脏重构的相关性[J]. *昆明医科大学学报*, 2021, 42(8): 71-77.
- [16] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 急性心力衰竭中国急诊管理指南(2022)[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(8): 648-670.
- [17] 高建国, 卫红英, 冯大新, 等. 高海拔地区人群血清肌钙蛋白 I 水平探讨[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(4): 94-95.
- [18] Sandoval Y, Apple FS, Mahler SA, et al. High-sensitivity cardiac troponin and the 2021 AHA/ACC/AASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guidelines for the evaluation and diagnosis of acute chest pain[J]. *Circulation*, 2022, 146(7): 569-581.
- [19] 何江, 索朗多布杰, 格桑曲珍, 等. 基于microRNA研究大鼠移居高原对子代心脏的影响[J]. *高原科学研究*, 2022, 6(4): 66-75.
- [20] 杨柱林, 田林云, 吴昊, 等. 基于血液代谢组学分析缺血性心脏病患者疾病进程的代谢紊乱特征[J]. *质谱学报*, 2024, 45(2): 256-268.
- [21] 高云梅, 韩国雄, 薛成辉, 等. 慢性高原病糖代谢关键酶的表达以及与表型间的关系[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(1): 197-202.
- [22] 李林, 刘宁, 李疆, 等. 新疆某高原县居民血尿酸、血糖及血脂水平分析[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(11): 1121-1123.
- [23] 程昱璇, 袁永阳, 桑培培, 等. 高原和平原地区的血常规、生化及氨基酸肉碱代谢分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(5): 770-775.
- [24] 施冰, 崔庆华, 冯振龙, 等. 基于生物信息学途径探索与高原低氧心肌损伤相关微小RNA[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(4): 423-427.
- [25] Holloway CJ, Montgomery HE, Murray AJ, et al. Cardiac response to hypobaric hypoxia: persistent changes in cardiac mass, function, and energy metabolism after a trek to Mt. Everest base camp[J]. *FASEB J*, 2011, 25(2): 792-796.
- [26] Vianello E, Dozio E, Tacchini L, et al. ST2/IL-33 signaling in cardiac fibrosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 116: 105619.
- [27] Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome-there is meat on the bone[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 270.
- [28] 雒尧, 崔蕾, 许岭平, 等. 经胸超声心动图在动脉性肺动脉高压危险分层评估的价值研究[J]. *中国医学装备*, 2021, 18(5): 97-100.
- [29] 张德园, 崔晓霏, 张红雨. 无创方法筛查肺动脉高压的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2024, 43(1): 96-101.
- [30] 刘亚男, 赵瑞峰. 人工智能在心血管影像中的应用进展[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(7): 114-116, 124.
- [31] 包雨微, 朱英, 郑康超, 等. 基于人工智能的三维超声心动图定量评估右心室功能的价值[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2022, 19(12): 1329-1335.
- [32] 张志杰, 曹剑, 王怡宁, 等. 高原性心脏病40例心脏磁共振表现分析[J]. *实用医学影像杂志*, 2022, 23(6): 541-545.
- [33] 赵毓春, 孙艳秋. 高原心脏病患者影像学评价的研究进展[J]. *医学研究与战创伤救治*, 2023, 36(01): 90-93.
- [34] 翁晨露. 肺动脉CTA技术在肺栓塞诊断中的价值[J]. *智慧健康*, 2023, 9(23): 22-25.
- [35] Sime F, Peñaloza D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level[J]. *Br*

- Heart J, 1971, 33(5): 647-657.
- [36] Cornolo J, Brugniaux JV, Macarlupu JL, *et al.* Autonomic adaptations in andean trained participants to a 4220-m altitude marathon[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2005, 37(12): 2148-2153.
- [37] Furian M, Latshang TD, Aeschbacher SS, *et al.* Markers of cardiovascular risk and their reversibility with acute oxygen therapy in Kyrgyz highlanders with high altitude pulmonary hypertension[J]. *Pulmonology*, 2021, 27(5): 394-402.
- [38] Lyu Q, Bai Y, Cheng J, *et al.* Intermittent short-duration reoxygenation protects against simulated high altitude-induced pulmonary hypertension in rats [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21212.
- [39] Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, *et al.* Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9288): 1119-1123.
- [40] Kojonazarov B, Isakova J, Imanov B, *et al.* Bosentan reduces pulmonary artery pressure in high altitude residents[J]. *High Alt Med Biol*, 2012, 13(3): 217-223.
- [41] Cavaasin MA, Demos-Davies KM, Schuetze KB, *et al.* Reversal of severe angioproliferative pulmonary arterial hypertension and right ventricular hypertrophy by combined phosphodiesterase-5 and endothelin receptor inhibition[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 314.
- [42] Xu X, Li H, Wei Q, *et al.* Novel targets in a high-altitude pulmonary hypertension rat model based on RNA-seq and proteomics[J]. *Front Med*, 2021, 8: 742436.
- [43] Gao X, Zhang Z, Li X, *et al.* Macitentan attenuates chronic mountain sickness in rats by regulating arginine and purine metabolism[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(8): 3302-3314.
- [44] Ghofrani HA, Reichenberger F, Kohstall MG, *et al.* Sildenafil increased exercise capacity during hypoxia at low altitudes and at Mount Everest base camp: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(3): 169-177.
- [45] Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, *et al.* Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension[J]. *Thorax*, 2005, 60(8): 683-687.
- [46] Bates MGD, Thompson AAR, Baillie JK, *et al.* Sildenafil citrate for the prevention of high altitude hypoxic pulmonary hypertension: double blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(3): 207-214.
- [47] Grünig E, Jansa P, Fan F, *et al.* Randomized trial of macitentan/tadalafil single-tablet combination therapy for pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(4): 473-484.
- [48] Makowski CT, Rissmiller RW, Bullington WM. Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(5): 502-519.
- [49] Champigneulle B, Stauffer E, Robach P, *et al.* Early effects of acetazolamide on hemoglobin mass and plasma volume in chronic mountain sickness at 5100 m[J]. *Pulmonology*, 2025, 31(1): 2416794.
- [50] Wang Y, Han Z, Feng Z. The efficacy and safety of acetazolamide in chronic mountain sickness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2025, 20(3): e0319689.
- [51] Hilty MP, Siebenmann C, Rasmussen P, *et al.* Beta-adrenergic blockade increases pulmonary vascular resistance and causes exaggerated hypoxic pulmonary vasoconstriction at high altitude: a physiological study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2024, 10(4): 316-328.
- [52] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. *中华心血管病杂志*, 2024, 52(3): 235-275.
- [53] Clements RT, Vang A, Fernandez-Nicolas A, *et al.* Treatment of pulmonary hypertension with angiotensin II receptor blocker and neprilysin inhibitor sacubitril/valsartan[J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(11): e005819.
- [54] 方媛, 杜宣运. 沙库巴曲缬沙坦治疗高原性心脏病心力衰竭患者的疗效观察[J]. *临床研究*, 2023, 31(11): 30-33.
- [55] Nassif ME, Qintar M, Windsor SL, *et al.* Empagliflozin effects on pulmonary artery pressure in patients with heart failure: results from the EMBRACE-HF trial[J]. *Circulation*, 2021, 143(17): 1673-1686.
- [56] 杨德轩. 左右心差异基因分析及达格列净对小鼠右心梗的疗效观察[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.
- [57] Kayano H, Koba S, Hirano T, *et al.* Dapagliflozin influences ventricular hemodynamics and exercise-induced pulmonary hypertension in type 2 diabetes patients - a randomized controlled trial[J]. *Circ J*, 2020, 84(10): 1807-1817.
- [58] Li C, Zhang J, Xue M, *et al.* SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 15.
- [59] 程婧, 黄丽, 吴继雄, 等. 波生坦联合螺内酯治疗肺动脉高压的效果和安全性[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(12): 1108-1111.
- [60] Meng Q, Song L, Wang H, *et al.* Levosimendan mediates the BMP/Smad axis through upregulation of circUSP34-targeted miR-1298 to alleviate pulmonary hypertension[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 316.
- [61] Zhou Y, Ni Z, Liu J, *et al.* Gut microbiota-associated metabolites affected the susceptibility to heart health abnormality in young migrants at high-altitude: gut microbiota and associated metabolites impart heart health in plateau[J]. *Exploration (Beijing)*, 2025, 5(4): 20240332.
- [62] Fang L, Yang T, Nijati Y, *et al.* Multi-omics analyses reveal that hesperidin ameliorates high-altitude pulmonary hypertension by restoring gut-lung axis homeostasis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157069.
- [63] Fan F, Davis S, Burbridge C, *et al.* Single-tablet combination therapy of macitentan/tadalafil for patients with pulmonary arterial hypertension: qualitative interview study of the A DUE phase 3 trial[J]. *Adv Ther*, 2025, 42(5): 2298-2313.