

急性高山病 预防药物的研究

彭洪福 主编

A stylized illustration of three dark green mountain peaks of varying heights, positioned in the lower half of the cover. The peaks are simple, rounded shapes. The text '人民军医出版社' is printed in blue across the base of these peaks.

人民军医出版社

内 容 提 要

本书较详细地介绍了高原缺氧环境对机体的影响,高山病防治药物对提高机体缺氧耐力的研究内容和成果,同时介绍了国外高山病防治药物的研究情况。资料翔实,内容丰富,具有较高的学术水平。适用于从事高山病防治工作的科研人员和临床医务工作者。

责任编辑:苗 芳 苗立新

急性高山病预防药物的研究

彭洪福 主编

*

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码: 100842)

北京四环科技印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行

*

开本: 787×1092mm 1/32 · 印张: 7.75 · 字数 174 千字

1993 年 2 月第 1 版 1993 年 2 月第 1 次印刷

印数: 1~1300 定价: 6.00 元

ISBN 7-80020-373-5 / R · 315

前 言

高原与高山同人们社会生活关系十分密切，它们很多地处边陲、国防前沿地带；同时往往蕴藏丰富资源待人们开发；再者也是人们旅游探险圣地，而急性高山病则是进驻高原时的劲敌，药物防治是克服高山病的多种措施中较为重要的一种，甚至在某些情况下是最好的一种。

人们早在公元前 100 多年就已经体验了急性高山病所带来的痛苦，但采用药物进行防治则是在本世纪 20 年代末 30 年代初直至 70 年代末，经过了 50 余年较为活跃的研究，采用了多方面的药物，结果收效不大，到 80 年代只留下了几个利尿剂。1973 年后防治药物研究已寥寥无几。国外开始认为没有药物可以防治急性高山病，从 80 年代至今，10 余年来仅有几篇关于醋氮酰胺与地塞米松的报道。

我国研究工作者从 70 年代以来采用中医中药，通过近代生物学手段，研制出多种效果显著的防治药物，并得到广大进驻高原人们的承认，使原来发病率较高的急性高山病大大降低，很少出现需要后送的严重高山病患者，使新进入高原的人排除了对高原的恐惧心理。

人类与高山斗争的核心是缺氧问题，急慢性高山病致病的根本原因是缺氧，缺氧在病理生理学中始终占有重要的位置，被称为典型的病理过程之一，在人类进入宇宙空间后对缺氧研究更加广泛而深入。

缺氧与环境医学、运动医学、老年医学以及临床医学关系十分密切，它们都存在缺氧问题，因此，对提高机体缺氧

耐力的药物研究具有广泛的实际意义。

本书较详细的介绍了防治药物的研究内容，同时对国外高山病防治药物作了一个全面的回顾。

本人虽在缺氧领域中工作了 30 余年，但终因才疏学浅，对缺氧课题认识仍很浅薄，文中肯定有很多不当甚至错误之处，望同行们多加指正，本人将不胜感激。

本书得到吴伯龄教授大力帮助并提供国外植物药研究资料，特此致谢。

作者

于 1992 年 6 月

目 录

第一章 高原概况	1
第一节 地球上的高原高山	1
第二节 高原地区分布	1
第三节 高原人口	3
第四节 高原气候条件对人体的影响	3
第二章 人体对高原环境的生理“习服”	7
第一节 神经系统	7
第二节 呼吸系统	8
第三节 血液循环系统	10
第四节 机体适应缺氧时细胞水平上的变化	15
第三章 机体适应缺氧的机理以及不能适应时出现 高山病的病理过程的几种假说	23
第一节 机体对缺氧适应的几种假说	23
第二节 机体不能适应出现高山病的病理过程 的几种假说	28
第四章 急性高山病预防药物的研究	36
第一节 纠正缺氧时异常代谢的药物	37
第二节 属于正常代谢的物质	40
第三节 神经兴奋、抑制及与激素有关的药物	50
第四节 利尿药物与缺氧耐力	58
第五节 其他药物	62
第五章 植物药及其致适应作用	71
第一节 致适应作用的药用植物	71
第二节 刺五加	72

第三节	人参	75
第四节	红景天	76
第五节	五味子	77
第六节	东北槲木和远东槲木	78
第七节	党参	79
第六章	中西医结合研制抗缺氧药物	83
第一节	中西医理论依据	83
第二节	复方党参生物效应的研究	85
第三节	黄芪茯苓提高机体缺氧耐力加速 适应的研究	104
第四节	异叶青兰提高机体缺氧耐力加速 适应的研究	115
第五节	四合花粉生物效用的研究	129
第六节	参芪花粉生物效用的研究	151
第七章	营养物质与缺氧耐力	181
第一节	胡萝卜与缺氧耐力	181
第二节	维生素与缺氧耐力	186
第三节	苹果与缺氧耐力	199
第四节	酸性合剂与缺氧耐力	215
第八章	急性高山反应主要症状的治疗药物研究	231
第一节	治疗高山头痛的药物研究	231
第二节	消呕宁防治恶心呕吐	236

第一章 高原的概况

第一节 地球上的高原高山

在 1.49 亿 km^2 的地球陆地面积中，海拔在 3 000m 以上的高地约占地球陆地总面积的 5%，2 000m 以上占 11%，1 000m 以上占 28%，共约 0.42 亿 km^2 ⁽¹⁾。

高原高山在地球上分布大致可分为两大地带，一是在西半球，呈南北走向，环绕太平洋两岸的地带，由北美洲的科迪勒拉(Cordillera)山系延至亚洲和大洋洲、太平洋沿岸；一是在东半球，一条略呈东西横贯亚洲、欧洲南部和非洲北部的地带，包括著名的喜马拉雅山山脉(Himalaya Mountains)，欧洲南部的阿尔卑斯山山脉(Alpas Mountain)和非洲北部的阿特拉斯山山脉(Atlas Mountains) ⁽¹⁾。

世界上超过 8 000m 的山峰有 14 座，大部分分布在喀喇昆仑山(Karakoran Mountains)和喜马拉雅山山脉，其中喜马拉雅山山脉的亚马至马丁山口之间即有 11 座，它们大部分在中国、锡金、尼泊尔、克什米尔境内或国境线上，超过 7 000m 的高山还有很多，我国西藏即有 40 处之多，6 000m 以上的山峰在亚洲更多 ⁽¹⁾。

第二节 高原地区分布

高原一般指在海拔 500m 以上，地势平缓，起伏较小，面积又比较辽阔的高地。

亚洲有青藏高原，是世界上最大最高的高原，号称“世界屋脊”，面积 230 万 km^2 ，海拔在 3 000~5 000m 之间，有些超过 6 000m，平均 4 500m 左右。

青藏高原可分为西藏高原和青海高原两部分。西藏高原被喜马拉雅山、昆仑山和唐古拉山所环抱，平均海拔在4 000m以上，全区西北高、东南低。青海高原位于青藏高原东北部，深居内部，地势高耸，地形复杂，高山、高原、盆地和谷地交错，除湟水谷地和龙羊峡以下黄河谷地较低外，其余大部分地区海拔均在2 500~4 500m之间，其中4 000m以上地区占青海省面积的60%，我国境内还有内蒙古高原、黄土高原、云贵高原，其海拔均在2 000m以下。

除我国外，亚洲还有许多高原，如帕米尔高原，位于亚洲中部，分布在我国、前苏联、阿富汗的交界处，是天山、昆仑山、喀喇昆仑山、兴都库什山交汇而成的大山汇集中心，平均海拔在5 000m以上，亚洲高原还有蒙古高原、伊朗高原、中西伯利亚高原、德干高原等等，海拔均未超过2 000m，大部分在1 500m以下。

非洲是一个高原型大陆，海拔高度在500~1 000m的地区占全洲面积的60%以上，其中埃塞俄比亚高原虽有“非洲屋脊”之称，但海拔只在2 000~2 500m之间，此外，东非高原、南非高原、加丹加高原、北莫山鼻给高原、比耶高原等等，海拔均未超过2 000m。

美洲、秘鲁中部高原，海拔达4 300m，是南美洲比较高的高原，位于玻利维亚境内，有“南美洲的帕米尔”之称，平均海拔在5 000m以上。科罗拉多高原(Colorado Plat)是北美洲最大的高原，位于美国西部地区，海拔2 000~3 000m，美洲还有哥伦比亚高原，海拔1 500m，密苏里高原、爱德华高原、阿巴拉契亚高原、欧扎克高原、育空高原及墨西哥高原等等，海拔均未超过2 000m。

第三节 高原人口

Weiner (1964)报告高原地区人口总数为 4.1 亿, 约占世界人口的 12%, 其中居住在 3 000m 以上的人口约为 2 000 万~2 500 万⁽²⁾。

青藏高原上最古老的牧族为羌族, 现今青藏高原一带除藏族、回族外, 还有门巴族、珞巴族、土族、撒拉族、哈萨克族。

从青藏高原发现的石器看, 在远古时代位于 3 500~4 300m 的地区已有人类活动。

约在 1.5~2 万年前, 印第安人由美洲的阿拉斯加迁入北美洲, 后被殖民者驱逐至高原上, 因而印第安人生活在海拔 4 000m 高原上已有数千年历史。

秘鲁居民居住高度平均为海拔 4 300m, 大多数为印第安人, 占全国人口的 60%。

玻利维亚人中 52.9%为印第安人, 其中 3/4 居住在南美洲的帕米尔高原上。

墨西哥是历史悠久的文明古国, 出土的化石证明在 7 000 年前即有游牧部落, 首都墨西哥城海拔 2 259m, 连同城郊人口约 731.4 万人, 为世界上人口最多的高原首都。

第四节 高原气候条件对人体的影响

一、低气压、低氧分压

随着海拔增高, 大气压逐步下降, 氧分压也随之降低, 在 0℃时海平面气压为 101.1kPa, 空气中氧分压为此值的 20.93%, 即 21.1kPa, 随着高度增加, 气压有规律地降低, 氧分压亦有规律下降(表 1)⁽³⁾。一般在 3 000m 以下, 大部分人可通过机体内部调整, 不会出现缺氧症状, 此后直至

5 000m 一般仍能自身调整，不需额外供氧，但当高度增加到 6 000m 时，就需要用氧装置，此时低气压对机体影响不大，但如上升到 14 000m 时，除给以供氧装置外，还需备有恒定的气压密闭装置，这是因为氧分压随着大气压高度升高而降低的同时，肺泡中水蒸汽压(6.2kPa)和 CO₂ 分压(5.3kPa)不下降，到达一定高度后，如 15 000m 时，大气压为 11.6kPa，正好与肺泡气中水蒸汽压及 CO₂ 分压之和相等，即肺泡中完全为水蒸汽和 CO₂ 所占据，由于压力不足，即使供应纯氧也不能进入肺泡，因而在一定高度时不但要解决氧分压低的问题，还应解决大气压低的问题。

表 1-1 不同高度时大气压、氧分压的变化

海拔高度 (m)	大气压 (kPa)	氧分压 (kPa)
0	101.1	21.1
1 000	90.4	18.6
2 000	79.8	16.6
3 000	70.5	14.6
4 000	61.2	13.0
5 000	53.9	11.3
6 000	47.2	9.8
7 000	41.2	8.6
8 000	35.9	7.4
9 000	30.6	6.4

缺氧可使机体各系统机能发生紊乱，而出现相应的症状。一部分人在 3 000m 以上可以出现高山反应，少数人可

发生高山病，如高山肺水肿及高山脑水肿。

二、低气温与风

高原气温低是对人体的另一种威胁，气温随海拔高度而变化，已知地球的热源来自太阳辐射，但大气的热源却不是直接来自太阳，而是来自地面，即太阳辐射能被地面吸收后转变为热能，由气流交换作用输送至大气中。由于大气热源位于地面，因而气温随高度增加而降低，每当高度增高100m，气温平均降低 0.6°C 。这主要指自由大气与高山的情况，高原则不尽相同，如我国青藏高原气温远高于按高度递减的数值，这主要是因为高原地面宽广，接受太阳辐射热量多，还有河流及海洋气流的影响，故气温的递减不同于自由大气和陡峭的高山，高原这个特点，提供了人类居住活动的有利条件。

气温低使机体耗氧增加，因而加重了机体在一定高度下缺氧的程度。此外，在缺乏防寒装备下易导致冻伤。

高原对大气环流产生一定的影响，经常出现高速度的大风，不仅妨碍人体活动，增加氧的消耗，而且是导致疲劳的一个重要因素。

三、低湿度

海拔高度对湿度也有影响，绝对湿度随着高度的增加而降低。水分在自由大气中含量是向上急减的，2 000m的海拔高度，绝对湿度就降低一半，4 000m高度只有 $1/4$ ，6 500m的高度只有 $1/10$ 。与此相反，相对湿度因气温降低，随高度上升而增加，因而高山云雨较低地为多，不过这一情况仍受绝对湿度的随高度急减的制约，所以高山有一定的云雨带。

大气湿度对人体体温调节来说，低湿度比高湿度要好，

在低温低湿时有利于保持体温，高温时低湿有利于机体散热。

四、紫外线

紫外线是太阳辐射中的一个组成部分，波长范围约为200~400nm，人眼不能见到，当太阳辐射通过大气时，随着空气的透明度，水汽和尘埃的吸收与漫射作用，仅有一部分到达地面(约43%~75%)。当高度增加时，由于空气稀薄，水汽与尘埃减少，紫外线吸收少，辐射强度增加，特别是短波紫外线增加明显，在海拔4000m高度上，300nm紫外线较平原增加2.5倍，海拔每升高100m，紫外线强度增加1.3%。紫外线强度增加易造成日晒性皮炎，甚至导致皮肤癌的发生。同时，强紫外线可促使人感到疲劳，因而加重缺氧。

参 考 文 献

- (1) 张彦博, 等. 高原疾病. 青海人民出版社 1980 年
- (2) 迈克尔·沃德. 高山医学. 人民卫生出版社 1976 年
- (3) 张士楷. 高原卫生. 上海科学技术出版社 1964 年

第二章 人体对高原环境的 生理“习服”

世代生活在平原的人进入高原时，高原环境将引起很多系统生理机能上的紊乱，并出现相应的临床症状，即所谓“高山反应”，甚至发生高山病。机能紊乱的程度以及出现的症状、持续时间的长短与海拔高度及个体差异有关，对在5 000m左右高度适应良好的人来说，能很快建立一系列代偿机制，使机体各系统达到新的平衡，即所谓的“习服”，“习服”过程也就是机体改造内环境，使内外环境统一的过程。“习服”是通过几个主要系统活动而完成的。

第一节 神经系统

在“习服”过程中，神经系统起着主导作用，其中尤以大脑皮层占有重要的地位，大脑皮层反应迅速，机体对缺氧反应以及代偿机制的建立不能离开大脑皮层，只有在大脑皮层功能健全的情况下才能通过其它系统，如呼吸、循环、血液、物质代谢等建立起一整套适应缺氧的代偿机制。

一、中枢神经系统

缺氧首先破坏高级神经活动的兴奋与抑制两个基本过程的平衡，其中抑制过程先受损害，随之兴奋过程也逐渐衰退。在较缓和的缺氧症患者主观感觉和临床症状呈现两个阶段，第一阶段是兴奋过程占优势，此时患者对周围环境有错误的估计，往往过高估计自己的力量，盲目从事不能胜任的工作，并出现与环境不协调的欣快感和兴奋状态，易激动和

暴怒；第二阶段抑制过程加深，患者出现催眠状态，以往建立的动力定型被破坏，条件反射逐步消失，继欣快症之后出现抑制、抑郁、嗜睡、头痛、头部沉重等。

缺氧时高级神经活动过程主要取决于机体中枢神经调节机能的反应性和个体神经类型。

缺氧时除高级神经活动过程显著变化外，同时向心的感觉神经传导机能和中枢神经反射弧的传出机能也有一定的变化，随着高度增加，触觉，感觉阈，冷觉、热觉感受阈都增加。

二、植物神经系统

植物神经系统也有变化，轻度缺氧时交感神经紧张力增加，出现面部充血、泛红、手指及眼皮等颤抖、头痛、易怒等；较重缺氧时，副交感神经紧张力增强，出现头痛、头晕、恶心、呕吐、发绀和脉搏徐缓等。

一般急骤缺氧时，如高空飞行，低压舱迅速上升时往往高级神经活动障碍较显著；登山过程缺氧逐渐加剧，出现植物神经系统机能障碍较多见。

以上缺氧所引起的大脑皮层高级神经活动和植物神经系统方面的反应仅仅是短暂的，是代偿适应和“习服”过程必经阶段，以后在持续缺氧下，通过完整的神经反射过程，逐步增进全身各系统器官的生理活动，使各部分组织和细胞发挥其最大的潜力，以代偿和适应缺氧情况。

第二节 呼吸系统

机体通过呼吸进行气体交换的活动，除有神经系统调节外，尚有化学感受器调节。

一、通气量增加

大量研究证明适应缺氧时通气量增加。Rahn^{〔1〕}等指出，平原人到达高原后通气量增加不是立即达到最大限度的，一般到达 3 000m 才会引起通气量增加，此时肺氧分压约为 8kPa，经过几天对缺氧适应，通气量随着高度的增加而增加，这种逐渐增加的现象可能是由于脑脊液中氢离子浓度逐渐改变而造成的^{〔2〕}。一旦在一定高度上通气量达到最大限度后，此时移居高原的人不论是长期或短期的，通气量都比世居高原的人大，世居高原的人与移居高原的人通气量改变不同，主要表现在前者动脉氧分压比后者低，CO₂ 分压比后者高，世居高原的人比移居的人对缺氧反应小，主要是世居人生理适应的结果。

在静止状态下，人体对缺氧反应是通过两个化学感受器，即颈动脉窦与主动脉弓化学感受器的敏感性不同，造成了对缺氧敏感性不同，很多研究工作证明，世居高原的人对缺氧敏感度降低^{〔2~4〕}，同时对 CO₂ 的敏感度也降低^{〔3,5〕}。

通气改变为高原呼吸适应的一个重要组成部分，通气改变促成平原人与高原人之间氧分压梯度的显著差异。

急速进入高原所引起的过度通气量是由于潮气量增高。Ward 1975 年证明每分钟通气量在 3 660m 以上时就已增加，而呼吸频率要到 6 000m 以上时才明显加快。

通气量增加的生理意义是使大气与肺泡气中氧分压梯度减少，使毛细血管内氧分压增加，这种现象移居高原人比世居高原人明显，Klausenk^{〔6〕}指出，长期移居高原的人或世居高原人肺泡气中 CO₂ 分压是呈直线下降的，前者下降比后者大两倍，可见通气量增加对初入高原的人是很重要的。

二、肺弥散

要防止机体在高原上因氧分压降低而相应减低肺气体弥散作用，机体必须有补偿措施或改变弥散能力^{〔7〕}，增加通气量是一个很明显的措施，在任何高度上，通气量增加都能使肺泡气中氧分压减低的程度减轻，增加弥散能力是使气体在肺泡中交换增加的一个重要因素，据报道短期移居高原的人肺弥散作用无明显改变^{〔8,9〕}。世居高原的人在静止状态下肺弥散能力是根据肺泡壁扩散系数与毛细血管血流量而决定的，世居高原人肺泡数增多，肺泡膜扩散系数较大，有效的毛细血管面积增加，此外高原上红细胞增多，减低了肺泡与红细胞间的距离，从而缩短了气体扩散的距离。世居高原的人肺部血流增加，中枢血流占整个血流量的很大部分，这点与平原人不同。另外开放的毛细血管增加也是肺弥散作用加强的因素。

高糖膳食可使急速进入 4 300m 的健康男子肺弥散功能增加 13.9%^{〔10〕}。

第三节 血液循环系统

缺氧时机体习服的另一个重要过程是心脏和血管系统机能增强，这是因为氧容量降低，反射性地提高了心脏交感神经活动机能及呼吸加深加大后，胸内负压更为降低，使胸腔吸引力大增所致。因而在进入高原最初几天，心血管系统活动增强，出现心跳加快，心脏收缩力加强，血流重新分配，动脉血压有一定程度升高，在持续不断的缺氧刺激下引起心肌求心性肥大，所有这些变化可在一定程度内改善血氧容量，增加组织供氧量，下面从几个方面进行简单叙述。

一、心输出量

到达高原后即使在静止状态下，心输出量仍增加很多，

几天后下降，开始心输出量加大是不改变心搏量时心率增加所致^{〔11〕}。后来心输出量降低主要是因心搏量降低而心率仍维持在比平原高的水平上。

在高原上静止时，心输出量改变是几个因素造成的。由于高原缺氧使交感神经作用显著增加，从尿及血清中儿茶酚胺含量增高即可看出，心输出量增加伴随代谢加强。因此，心输出量与氧耗量在高原上最初几天无明显的改变，从平原居民研究看到心输出量与代谢及血管阻力的关系比组织中氧分压更为重要^{〔12,13〕}，故在高原上心脏反应与组织氧分压无关。

心输出量增加，使单位时间内通过肺和组织间毛细血管的血流量大为增加，改善组织氧的供应量，因而有利于全身氧的供应，这是机体对缺氧有力的调节反应，不利的方面是心输血量加大，增加了心脏负荷，使心肌耗氧量增加。当机体对缺氧环境逐渐适应后，心输出量可逐渐恢复到海平面的一般数值，甚至更低的水平。

二、心搏量

脉搏次数增加是血液循环系统对高原缺氧的反应标志。一般从 2 000m 脉搏开始增加，2 000~4 000m 脉搏每分钟增加 26~28 次(以正常每分钟 75 次脉搏为标准)。一些缺氧耐力不强的人每分钟可增加 60 次以上，如在体力负荷下，脉搏增加更为显著。

三、代偿性心肌肥大

缺氧时心肌一方面本身缺乏足够的氧供应，另一方面在心输出量和循环血量增大后，心肌负担达到了极大程度，因而引起心肌求心性肥大。

四、心电图