

急性低压低氧环境对脑功能及其结构影响的研究进展

阮俊勇^{1,2} 雷涛¹ 董旭¹ 翟明明¹ 罗二平¹

¹空军军医大学军事生物医学工程学系,军事医学装备与计量学教研室,陕西西安 710032;

²海军青岛特勤疗养中心医工科,山东青岛 266071

通信作者:罗二平,Email:luoerping@fmmu.edu.cn

【摘要】 急性低压低氧环境会导致脑组织氧分压显著降低,引发脑功能障碍,包括记忆能力、动作的协调性和准确性和注意力下降等。严重的低压低氧会引发大脑结构损伤,包括血脑屏障紧密连接开放、神经元和胶质细胞线粒体肿胀、细胞间隙增宽等现象。本文结合近年来国内外相关研究进展,对急性低压低氧环境对脑功能和结构的影响进行综述。

【关键词】 急性低压低氧; 脑功能; 结构

基金项目:军队十二五专项课题(13CXZ010);装备军内课题(2016ZBK04)

Funding:Special Projects of the 12th Five-Year Plan(13CXZ010)、Internal Military Projects of Equipment(2016ZBK04)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.09.022

我国是世界上高原面积最为辽阔的国家,海拔 3000 m 以上的高原约占我国土地面积的 1/6。随着我国整体经济水平增长和西部大开发、一带一路等政策的实施,越来越多的人群进入高原进行商旅活动,另外,每年都有大量官兵进入高原执行演习、轮战、反恐维稳、抢险救灾等任务。高原地区海拔高度上升,大气压力逐渐降低,空气中氧分压和氧的绝对含量也逐渐减少,由此引发人体肺泡氧分压和动脉血氧饱和度下降,从而导致机体氧供不足^[1]。未经习服而迅速进入高原的人群极易出现头痛、头晕、胸闷、气短、乏力等急性高原反应,如不及时治疗或缓解,还有可能出现高原肺、脑水肿等重症疾病。这种快速进入高原早期由于对环境的习服适应机制尚未建立而发生的一系列急性低氧应激反应被称为急性高原反应^[1]。在低氧环境中脑组织氧分压会出现显著变化,由于脑组织代谢主要以高耗氧的有氧代谢为主,加上其零储能特点,所以极易因缺氧而首先发生脑功能障碍,严重缺氧会对脑结构造成损伤。因此,如何解决高原缺氧对脑功能的影响一直以来都是高原医学研究的重点方向,本文主要结合近年来国内外相关研究对高原急性低压低氧环境对脑功能及结构的影响进行综述。

急性低压低氧环境对脑功能的影响

急性低压低氧暴露会导致机体血氧饱和度和血流灌注量降低,此时机体代偿反应会引发反应性血管收缩和脑血流速度加快等脑血管反应(cerebrovascular reactivity, CVR),可以在一定程度上增加脑血流量^[2],但是当海拔升到一定程度后(如 3500 m),CVR 的变化不足以使脑血氧含量达到正常水平^[3],从而导致脑组织缺氧。当神经系统无法获得足够的氧气来维持神经活动所需能量时,就会导致脑功能障碍的发生。

一、急性低压低氧环境对动物脑功能的影响

由于直接携带实验动物到达高原实地较不方便,高原低氧动物模型均采用低压舱模拟高原环境,通过控制低压舱内低压

水平来实现低氧,也称为低压低氧。近年来,大量动物实验结果表明,急性低压低氧暴露会对动物脑功能造成不同程度的影响。首先,研究最多的是针对低压低氧对动物空间学习记忆能力的影响。Shukithale 等^[4]模拟海拔 5500 m、5950 m 和 6400 m 海拔高度对大鼠进行低氧干预,结果发现,低氧组大鼠逃避潜伏期延长、空间记忆能力受损,并提出低氧对大鼠空间学习记忆能力的影响存在“海拔依赖性”(elevation-dependent fashion),即当海拔超过 5500 m 后,海拔越高,对学习记忆的损伤程度越大。史清海等^[5]将 56 只 Sprague-Dawley (SD) 大鼠随机分为平原对照组和模拟 6000 m 海拔低氧暴露 2 d、4 d、6 d、8 d、10 d、12 d 组,然后对各组进行 Morris 水迷宫定位航行训练和空间探索测试来检测低氧对大鼠空间学习记忆能力的影响,结果发现,各低氧组大鼠穿越平台次数均显著少于对照组($P < 0.05$),且低氧暴露 2 d 组穿越平台次数最少,该结果说明,模拟海拔 6000 m 急性低压低氧暴露会损伤大鼠空间学习记忆能力。林建雄等^[6]指出急性中(4500 m)、重(7500 m)度低压低氧暴露会明显降低大鼠空间学习记忆能力,且暴露的海拔越高,对空间学习记忆功能的损害越严重,这一研究结果与低压低氧损害学习记忆具有“海拔依赖性”的报道相一致。多数研究结果表明,急性低压低氧暴露会损伤实验动物的空间学习记忆能力,但也有部分课题组研究结果与上述结论不一致,高伊星等^[7]对 30 只 SD 大鼠进行 5 d 的定位巡航训练,第 6 天进行空间探索实验后随机分为平原组和急性高原缺氧组,对急性高原缺氧组大鼠进行模拟海拔 7000 m 急性低氧暴露 72 h,暴露结束 2 h 后对两组同时进行空间探索实验,结果发现,2 组大鼠穿越平台次数组间差异无统计学意义。由于上述研究中所采用的实验条件,如实验室的环境、模拟海拔上升速度、Morris 水迷宫系统等可能会存在一定的差异,这些都可能是研究得出结论不一致的重要原因。还有一个潜在的重要原因是水迷宫定位巡航训练结束后如果进行多次空间探索实验,可能影响大鼠对平台位置的记忆。

一些学者对急性低压低氧环境暴露对动物静息状态下脑电的影响进行了研究。Akopyan 等^[8]记录了在低氧前及模拟海拔 2000 m~9500 m 大鼠大脑皮质、下丘脑和延髓处神经元脉冲频率和间隔的变化,该研究结果发现,在 2000 m~6000 m 神经脉冲频率呈小幅下降趋势,神经脉冲间隔变化不显著,而在 7500 m~9500 m 神经脉冲频率显著下降,尤其是大脑皮质处脉冲频率下降最为明显,1~10 次/秒频段所占比例由低氧前的 42% 上升至 74%,同时神经脉冲间隔显著提升,大脑皮质脉冲间隔由低氧前主要集中在 60 ms 左右上升为主要集中在 120 ms 处。Erken^[9]等记录了大鼠在 14% 氧气浓度低压舱内的脑电信号,结果发现,低氧组大鼠 θ 波占比显著减少,神经传导速度 (nerve conduction velocity, NCV) 显著降低。上述研究说明,在低中度低氧期间,由于 CVR 的代偿作用可有效缓解低氧带来的脑供氧不足,但是当海拔升到一定程度后,CVR 不足以维持神经元正常工作所需能量,从而导致神经元电生理信号发生显著变化。

最后,还有研究表明,急性低压低氧环境会对动物渴觉产生影响。杨帆等^[10]通过对大鼠在模拟 3700 m、4000 m、6000 m 缺氧条件下饮水减少机制的研究,发现低氧会导致大鼠中脑穹窿下器区神经元辣椒素受体密度增加,通过其上行传导纤维透射到高级皮质,进而抑制渴觉中枢,导致大鼠饮水量显著降低。

二、急性低压低氧环境对人体脑功能的影响

相比动物实验,急性低压低氧对人体脑功能的影响的相关实验条件较为温和,检测指标多为无创式或者采用量表测试。急性低压低氧环境暴露会导致人体学习记忆、反应速度等认知功能下降,也会对人体脑电信号产生影响。Crow 等^[11]将 86 名志愿者随机分为 3 组,采用低压舱模拟 609 m、2438 m、3656 m 三个海拔高度,在被试到达目标海拔 5 min 后进行短时数字记忆能力测试,结果发现,海拔 3656 m 组短时数字记忆能力显著下降 ($P<0.05$),而 2438 m 组测试结果与平原对照组无显著差异。蒋春华等^[12]对 30 名新兵乘飞机急进 3658 m 高原前、后分别进行神经行为核心测试组合系统 (WHO Neurobehavioral Core Test Battery, WHO-NCTB) 的相关指标进行测试,结果发现,急进高原后新兵的数字跨度、目标追踪测试分值显著下降 ($P<0.05$),手敏捷度显著提高 ($P<0.05$),说明急进高原早期会降低即时听觉记忆能力、注意力集中程度和手部运动速度及其准确性,同时急进高原早期可能会增高机体的兴奋性。吴燕红等^[13]利用低压舱模拟 300 m (平原对照组)、2800 m、3600 m、4400 m 低氧环境,对 18 名受试者到达各海拔高度后 5 min 分别进行指扣测试、简单反应时和选择反应时测试,结果发现,3600 m 和 4400 m 高度低氧暴露时被试选择反应时的平均反应时明显延长 ($P<0.01$),运动绩效也显著下降 ($P<0.05$)。以上研究表明,当达到一定海拔后,低氧暴露会导致人体不同认知功能减退,同时也说明,不同的认知功能可能存在不一样的海拔阈值。与动物实验相似,急性低氧对人体脑功能的影响也存在一定的争论。郭文昀等^[14]将 200 例志愿者随机分为平原对照组 (400 m) 和急进高原组 (3700 m),结果发现,在去除学习效应的影响后,急性高原暴露第 1 天被试的反应能力、短期听记忆能力、运动稳定性均显著高于平原对照组 ($P<0.05$),注意力无明显改变,而且反应能力和运动稳定能力的增强至少能持续到高原暴露后 15 d。由于低氧对人体不同脑区的影响不尽相同,不

同量表反应的脑功能亦不完全一致,不同的海拔高度、进驻高原的方式、低氧暴露的时间、睡眠情况等都有可能对人体脑功能产生不同程度的影响,这些都有可能是造成以上研究出现不一致结果的原因。

陈勇胜和王生成^[15]指出,在急性低氧环境下,人体脑电的表现与脑疲劳状态相似。Burykh^[16]对 29 志愿者在 8% 低氧环境暴露前后进行脑电监测,结果发现,脑电在低氧环境下的变化可以分为以下阶段:首先是 β 和 α 节律的增强,然后是 θ 波占据主导地位,最后是 δ 波的大幅增加,这些阶段的持续时间基本在数分钟之内。艾力·斯木吐拉等^[17]对 4 名首次 in 高原驾车的外地驾驶员在海拔 3100 m 至 4800 m 平缓变化路段驾驶过程中进行脑电监测,结果发现,随着海拔高度的上升,驾驶员脑电信号中的 α 波和 β 波平均值均稳步增加 (相关系数 $r=0.374, r=0.535$)。王善雨^[18]对 10 名空军工作人员在模拟海拔 6096 m 和 7620 m 高度脑电进行分析,结果发现,模拟海拔 6096 m 低氧环境会导致 α 、 β 和 θ 波节律成分增加,而 7620 m 低氧环境还会导致 δ 波节律成分的大幅增加。总之,高原低氧对脑电各个波形在幅度、频率及占比上的影响各有特色,急性低氧早期会导致 α 和 β 波的增加,而 δ 波的增加往往预示着机体处于严重低氧状态。

信息处理理论学家认为,人类处理信息的认知资源有限,而以上研究表明急性低氧暴露时海拔增加导致大脑缺氧程度增加,使中枢神经系统处于疲劳状态,从而会导致人们处理信息能力的减弱,这一现象对飞行员、高原战场指战员、潜艇作业人员等这些要求随时处理各种突发情况的特殊人群的影响更大,如何保障急性低氧暴露情况下人体脑功能的正常工作显得极为重要。

急性低压低氧环境对大脑结构的影响

严重的急性低压低氧暴露会导致神经元对自身能量底物进行分解代谢,从而引发的代谢底物如乳酸的堆积可以引起神经元不可逆损伤,严重的会导致神经元死亡^[19]。由于直接观察低压低氧对人体大脑结构损伤的相关研究较少,低压低氧造成大脑结构损伤的相关研究主要集中在动物实验阶段。郭平等^[20]将 40 只 SD 大鼠随机分为平原对照组和模拟海拔 8000 m 低氧组饲养 3 d,普通光镜下观察两组大鼠海马结构发现,低氧组大鼠海马丧失正常结构,锥体细胞有序排列层数减少,神经元脱失严重,多数细胞出现空泡样改变,细胞间隙增大,肿胀明显;透射电镜观察发现,低氧组大鼠脑组织结构疏松,血脑屏障紧密连接开放,部分神经元和胶质细胞线粒体肿胀,高尔基复合体扩张甚至空泡样变,神经纤维水肿。是文辉等^[21]将 50 只 SD 大鼠随机分为平原对照组和模拟 5000 m 海拔急性低压低氧暴露 1 d、2 d、3 d、7 d 组,结果发现低氧暴露 3 d 组大鼠脑组织病理学改变最为显著,表现为脑组织分子层、锥体细胞周围、血管周围、脉络丛以及脑膜下水肿,随着暴露时间的延长,这种损伤程度会有所降低,这可能和低氧习服机制有关。常朋飞等^[22]采用低压舱模拟海拔 8000 m 低氧环境,将 90 只昆明小鼠随机分为平原对照组、12 h 急性低氧组和 24 h 急性低氧组,普通光镜下观察脑组织形态发现急性低氧组小鼠脑神经细胞破坏严重,核固缩,细胞间隙增宽,间质疏松,细胞周围及间质水肿,且 24 h 组病理改变比 12 h 组严重。透射电镜观察发现 12 h 低氧

组内皮细胞水肿,胞质稀疏,内皮细胞线粒体肿胀、空泡化,24 h 低氧组内皮细胞肿胀更为严重,内皮细胞核固缩,紧密连接开放,胶质细胞重度水肿。

大脑神经元细胞是神经系统的基本结构与功能单元,是神经系统活动的主要承担者^[23],神经活动过程需要大量能量,其来源主要依赖于神经元细胞内线粒体与氧结合产能,所以急性低氧暴露会导致神经元细胞内代谢功能障碍,最直接的表现就是线粒体损伤从而引起细胞损伤。

总结和展望

脑是对低氧最敏感的器官,脑血流量恒定是保证脑功能正常的前提^[24],在轻度或中度低氧初期,脑血管反应的代偿作用能在一定程度上使脑功能保持正常水平,但是随着低氧的持续或加重,就会导致大脑兴奋与抑制过程的平衡关系被破坏,使神经细胞代谢率降低,神经纤维传导速度减慢,从而导致大脑皮质机能降低^[25]。神经元细胞线粒体对神经元的发育、生长及功能实现起着重要作用,同时也是低氧暴露神经元损伤的敏感细胞器,所以线粒体的变化应该是在低氧暴露时最先出现且与脑功能的变化密切相关。脑电波与行为、记忆、感知、注意力甚至意识等都有紧密联系,加上其可以无创采集,操作条件相对容易控制,在低氧对脑功能的影响相关研究中应用较多,但要注意采集工具和技术可能会对采集结果产生一定影响。目前,应对高原缺氧问题的研究方向大多集中在药物预防方面,而相关损伤机制也大多为模拟高原缺氧环境对动物造成的损伤,且研究结果往往存在不一致的现象,随着便携式氧气机的出现,也许可以有效地反向印证许多研究结果是否恰当。

参 考 文 献

- [1] 崔建华,王引虎.高原卫生防病知识手册[M].北京:军事医学科学出版社,2010:37-38.
- [2] 王基野.低温低氧对学习记忆的影响及药物防护研究[D].第四军医大学,2013.
- [3] Jensen JB, Wright AD, Lassen NA, et al. Cerebral blood flow in acute mountain sickness[J]. J Appl Physiol, 1990, 69(2):430-433. DOI: 10.1016/0011-2240(90)90022-V.
- [4] Shukitthale B, Stillman MJ, Welch DI, et al. Hypobaric hypoxia impairs spatial memory in an elevation-dependent fashion[J]. Behav Neural Biol, 1994, 62(3):244-252. DOI:10.1016/S0163-1047(05)80023-8.
- [5] 史清海,曹金军,葛迪,等.急性低压低氧暴露不同时间对大鼠空间记忆能力的影响[J].解放军预防医学杂志,2014,32(4):306-308. DOI:10.13704/j.cnki.jyyx.2014.04.006.
- [6] 林建雄,隋建峰,罗峻,等.急性低压低氧对大鼠空间学习记忆的影响及与海马内孤啡肽的关系[J].中国应用生理学杂志,2004,20(1):11-14. DOI:10.13459/j.cnki.cjap.2004.01.005.
- [7] 高伊星,唐中伟,袁志兵,等.急、慢性高原缺氧对成年大鼠空间学习和记忆功能的影响[J].中国病理生理杂志,2013,29(5):862-866. DOI:10.3969/j.issn.1000-4718.2013.05.016.
- [8] Akopyan NS, Baklavazhyan OG, Karapetyan MA. Effects of acute hypoxia on the EEG and impulse activity of the neurons of various

- brain structures in rats[J]. Neurosci Behav Physiol, 1984, 14(5):405-411. DOI:10.1007/BF01184611.
- [9] Erken HA, Erken G, Colak R, et al. Exercise and DHA prevent the negative effects of hypoxia on EEG and nerve conduction velocity[J]. High Alt Med Biol, 2013, 14(4):360-366. DOI:10.1089/ham.2012.1125.
- [10] 杨帆.急性缺氧大鼠水代谢紊乱的机制研究[D].第三军医大学,2017.
- [11] Crow TJ, Kelman GR. Effect of mild acute hypoxia on human short-term memory.[J]. Br J Anaesth, 1971, 43(6):548. DOI:10.1093/bja/43.6.548.
- [12] 蒋春华,黄庆愿,高钰琪,等.预适应锻炼对急进高原新兵脑功能的保护作用[J].解放军预防医学杂志,2005,23(5):323-326. DOI:10.3969/j.issn.1001-5248.2005.05.004.
- [13] 吴燕红,李学义,吴兴裕,等.急性轻、中度缺氧暴露对心理运动及反应时的影响[J].解放军预防医学杂志,2004,22(2):82-85. DOI:10.3969/j.issn.1002-0837.2000.04.001.
- [14] 郭文昀.急性中等海拔高原暴露对认知能力影响的研究[D].第三军医大学,2016.
- [15] 陈勇胜,王生成.高原低氧环境对睡眠和脑功能的影响[J].空军医学杂志,2012,28(3):150-153. DOI:10.3969/j.issn.1009-2811.2012.03.009.
- [16] Burykh EA. Interaction between changes in local and temporospatial spectral EEG characteristics during exposure of humans to hypoxia[J]. Neurosci Behav Physiol, 2007, 37(2):133-146. DOI:10.1007/s11055-007-0161-x.
- [17] 艾力·斯木吐拉,李岩岩,伊力扎提·艾力.高原公路驾驶员生理特性动态试验分析[J].中国安全科学学报,2016,26(5):7-12. DOI:10.16265/j.cnki.issn1003-3033.2016.05.002.
- [18] 王善雨.高空缺氧所致 EEG 和连续作业成绩的改变[J].航空军医,1997,25(5):318-318.
- [19] Brochu ME, Girard S, Lavoie K, et al. Developmental regulation of the neuroinflammatory responses to LPS and/or hypoxia-ischemia between preterm and term neonates: an experimental study[J]. J Neuroinflammation, 8, 1(2011-05-20), 2011, 8(1):55-55. DOI:10.1186/1742-2094-8-55.
- [20] 郭平.七叶皂苷钠对急性低氧暴露下大鼠血脑屏障的保护作用及抗渗漏机制研究[D].第三军医大学,2012.
- [21] 是文辉,许永华,宋来阳,等.急性低氧暴露下大鼠脑组织的病理学改变及脑 IL-6、TNF- α 的表达变化[J].实验动物科学,2016,33(4):58-62.
- [22] 常朋飞,刘冀琴,赵娟,等.急性高原性脑水肿小鼠大脑超微结构及咬合蛋白(Occludin)的改变[J].武警后勤学院学报(医学版),2017(5):397-401.
- [23] 董小枷. HUMMR 在低氧诱导神经元线粒体损伤中的作用研究[D].第四军医大学,2015.
- [24] 高雁青,张淑坤,吴世政.急进高原的健康人群脑血管反应性研究[J].中国卒中杂志,2013,8(6):449-453.
- [25] 卢惠民,刘重庆,吴小珍,等.高原慢性缺氧对记忆的影响[J].青海医药杂志,1983,11(2):1-6. DOI:10.16229/j.cnki.issn1000-5102.1983.03.001.

(修回日期:2020-07-30)

(本文编辑:阮仕衡)