



高原相关高血压研究现状与展望*

姚媛媛¹, 张鑫¹, 赵丽明², 陈晓平^{1△}

1. 四川大学华西医院 心脏内科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院西藏成办分院 心脏内科(成都 610037)

【摘要】 高原是一种极端的地理环境,其特有的低压低氧、寒冷等地理因素可能对心血管系统及血压调节产生重要影响。高血压作为威胁人类健康的首要心血管危险因素,受遗传及环境等多种因素影响。越来越多的证据表明相较于平原人群,高原地区高血压患病率更高,而知晓率、治疗率及控制率却显著偏低。尽管在过去的几十年里,高原相关高血压的研究进展取得巨大进步,但关于急性与慢性高原暴露人群的血压反应以及相关诊疗规范仍存在争议。本文主要就高原暴露对血压水平的影响以及高原相关高血压的流行病学、机制及治疗建议作简要综述,以便提升高原地区高血压的防治工作水平。

【关键词】 高原 高血压 流行病学 机制 治疗 综述

Current Status and Prospects of Research on Altitude-Related Hypertension YAO Yuanyuan¹, ZHANG Xin¹, ZHAO Liming², CHEN Xiaoping^{1△}. 1. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Cardiology, Branch Hospital of the Chengdu Office of People's Government of Tibet Autonomous Region, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610037, China

△ Corresponding author, E-mail: xiaopingchen1123@163.com

【Abstract】 The high-altitude environment, an extreme kind of geographical environment characterized by low atmospheric pressure and oxygen levels, coupled with low temperatures, may significantly impact on the cardiovascular system and blood pressure regulation. Hypertension, a primary cardiovascular risk factor threatening human health, is influenced by a variety of genetic and environmental factors. A growing body of evidence suggests the prevalence of hypertension is higher in populations living in high-altitude regions than that in populations living at low altitudes. However, the awareness, treatment, and management rates are significantly lower in high-altitude regions. Despite the tremendous progress made in research on altitude-related hypertension over recent decades, debates persist regarding the blood pressure response of acute and chronic exposure to high altitudes, as well as the relevant diagnosis and treatment protocols. Herein, we made a brief review of the effects of high-altitude exposure on blood pressure, the epidemiology, mechanisms, and treatment recommendations of altitude-related hypertension in order to improve the prevention and treatment of altitude-related hypertension.

【Key words】 High altitude Hypertension Epidemiology Mechanism Treatment Review

高原即高海拔地区,通常定义为海拔>2500 m的区域,包括喜马拉雅高原、安地斯高原、埃塞俄比亚高原等^[1]。高原是一种极端的生活环境,其低压、低氧环境导致吸入气氧分压下降,随之引起一系列心血管与呼吸系统的适应性变化。据估计全世界有超过1.4亿的居民长期居住于高原,约占全球人口的2%^[2]。同时随着现代交通和旅游业的快速发展,平原人群对高原地区的旅游和居住需求增加。因此,高原相关心血管疾病的诊断及治疗越来越具有实践意义。高血压是高原暴露人群中最常见的心血管疾病之一,然而高海拔对血压的影响以及高原相关高血压的诊疗现状仍存在争议。本文就高原暴露对血压水平的影响,高原相关高血压的流行病学、相关机制

及治疗建议作简要综述。

1 高原相关高血压定义

基于既往相关流行病学研究以及高血压指南,高原相关高血压的诊断通常以诊室血压 $\geq 140/90$ mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)为标准,或者依据24 h动态血压监测结果,即24 h平均血压 $\geq 130/80$ mmHg,或白天平均血压 $\geq 135/85$ mmHg,或夜间平均血压 $\geq 120/70$ mmHg。部分研究将高原相关高血压分为高原高血压(altitude-related hypertension, ARH)及高原原发性高血压两大类^[3]。其中ARH主要针对短期暴露于高原地区人群,即在平原地区血压正常,移居到高原一定时间后出现血压升高,达到高血压诊断标准,而返回低海拔后血压逐渐恢复正常,其主要与高海拔低压低氧环境暴露引起神经内分泌调节异常密切相关。然而,对于ARH相关的暴露人群是否包含高血压患者、高原暴露时长、返回平原血压恢复正常

* 西藏自治区科技计划项目(No. XZ202303ZY0004G)和西藏科技厅重大专项(No. XZ202201ZD0001G01)资助

△ 通信作者, E-mail: xiaopingchen1123@163.com

出版日期: 2024-11-20

时长等尚未有明确界定标准,因此该分类在临床工作的实际应用较少。事实上,全球目前尚未有高原相关高血压的统一定义及国际指南。

2 高原对血压水平的影响

2.1 急性高原暴露对血压影响

急性高原暴露对血流动力学的影响已经得到广泛研究。在高原暴露的最初几分钟或几小时内,急性缺氧会诱导外周血管舒张抵消交感神经激活引起的升压效应,导致血压保持不变甚至降低,随着暴露时间延长,交感神经升压机制起到主导作用^[4],引起血压增加。急性高原暴露已被多项研究证明可以显著增加受试者的诊室血压,同时相较于健康人,高血压患者血压升高幅度更大^[5-6]。然而,诊室血压测量方式仅能提供某一特定时刻的血压水平,因此越来越多的研究运用诊室外血压检测手段进一步评估了平原人群高海拔暴露时的血压变化。

BILO等^[7]发表的一项随机对照试验发现在健康中青年人中,相对较短时间(2~3 d)的高海拔环境(4 459 m)暴露,会显著增加24 h平均血压水平和心率,尤其以夜间血压升高为主。该实验结果被后续系列高原心血管研究(high altitude cardiovascular research, HIGHCARE)进一步证明^[8-9]。HIGHCARE-Himalaya研究在尼泊尔纳入了47名健康平原志愿者,受试者急性暴露于3 400 m海拔高度2~3 d后,前往5 400 m海拔高度停留12 d,该研究发现在急性高原暴露时,随着海拔高度上升,受试者诊室血压与24 h动态收缩压及舒张压水平均进行性升高,而在返回海平面后血压逐渐降至最初的基线水平;同时动态血压增加幅度大于常规诊室血压监测,尤其是夜间血压显著升高,导致正常勺型血压节律明显减少^[8]。HIGHCARE-Andes研究探索了高血压患者急性高原暴露后的血压反应,显示轻度高血压患者在急性高原(3 260 m)暴露后诊室血压及动态血压水平均显著升高,同时夜间血压增加幅度大于白天(Δ 收缩压/ Δ 舒张压 14.0 mmHg/7.5 mmHg vs. 9.3 mmHg/4.4 mmHg)^[9]。上述研究结果表明依赖传统诊室血压测量方法的研究可能低估了高海拔的升压效应^[10],而高原暴露后夜间血压升高,推测可能与高原暴露引起睡眠质量变差以及夜间血氧饱和度进一步降低引起交感神经进一步激活等密切相关^[11-12]。

2.2 长期高原暴露对血压影响

长期高原暴露对平原人群的血压影响仍存在争议,目前大多数相关研究中高原暴露时长相对较短(数月~1年),通常在3 000~5 000 m海拔高度进行。一项纳入346名健康平原青年士兵的队列研究发现,急性暴露于

3 350 m海拔时受试者血压上升,在持续暴露12个月后血压水平尤其是舒张压仍明显高于平原对照组^[13]。而最近发表的一项前瞻性研究显示平原人群在初至5 000 m极高海拔地区时血压显著升高,但当暴露时间大于6个月后血压水平进行性下降,明显低于海平面测量值^[14]。ZHANG等^[15]纳入670名驻藏青年士兵,分析了不同驻藏时间与血压的关系,发现驻藏时间<7年时,血压水平与驻藏时间呈负相关,驻藏时间 \geq 7年时,收缩压、舒张压与驻藏时间呈正相关,同时随着海拔高度的增加,受试者高血压患病率逐渐增加。总之,目前认为平原人群移居高原后的体循环血压通常会发生改变,急性暴露期血压通常会升高,随着暴露时间延长,平原人群对高原环境形成习服,血压水平有下降的趋势,部分可恢复至平原水平甚至进一步降低,但随着暴露时间延长机体对于高海拔环境适应失代偿,心血管并发症如高血压发生风险明显增加。未来仍需要更多的前瞻性队列研究运用动态血压等诊室外血压监测手段对不同性别、不同年龄阶段的平原人群在不同高海拔梯度暴露不同时间的血压水平变化作进一步探究。

值得一提的是,随着高原地区资源开发,存在一类慢性间歇性暴露于高海拔环境的特殊人群。该类人群主要集中于从平原前往高原在轮班制度下从事采矿、修路等工作的工人,轮班制度即在高原工作数天,然后于平原休息数天,周期性重复数年^[16]。早期在智利进行的一项小样本量研究发现,间歇性高原暴露31个月的矿工平均血压水平随暴露时间延长呈下降趋势,但与在海平面相比,血压仍然略有升高^[17]。最近一项针对在平均海拔4 000 m的天山(吉尔吉斯斯坦)进行金矿开采作业的400余名新员工的队列研究显示,在间歇性高原暴露1年后血压水平并没有增加^[18]。总的来说,现有的研究表明平原人群对于间歇高海拔缺氧环境的暴露似乎表现出良好的习服效果。

世居高海拔地区人群以南美洲安第斯高地人和亚洲喜马拉雅山脉的藏族高地人为主要代表,两者对高海拔适应机制不尽相同。与安第斯高地人相比,藏族高地人显示出更高水平的血氧饱和度、肺功能、最大心输出量、睡眠质量以及一氧化氮(NO)含量,和较低的血红蛋白浓度及慢性高山病患病率^[19]。这可能是与藏族比安第斯人在高原定居时间更长,适应程度不断提高相关。部分研究显示高海拔地区血压水平及高血压患病率随着海拔增高逐渐减低^[20-21],相反更多的研究表明高原人群可能具有更高的血压水平与高血压患病风险^[22-24]。ARYAL等^[22]发表的荟萃分析发现在藏族人群中,海拔每升高1 000 m,平均收缩压/舒张压增加17 mmHg/9.5 mmHg,高血压患病率增加,在非藏族人群中,平均收缩压及舒张压随海拔

升高而降低,但关联无统计学意义。陈晓平教授团队近期发表的一项荟萃分析纳入了7万余名高原人群,仅在藏族人群中发现海拔高度与高血压患病率存在微弱的正相关趋势,即海拔每升高100 m,高血压患病率增加1.2%,平均舒张压增加0.763 mmHg^[24]。总的来说,现有的数据显示在藏族人群中,海拔高度与血压水平及高血压患病率之间存在正相关关系,而在安地斯人群中,海拔高度与高血压患病率之间似乎存在中性至负相关关系,具体差异可能是由种族、地理位置、生活方式、遗传因素等多种因素共同作用的结果^[1]。

3 高原相关高血压流行病学

目前对于移居高原的平原人群高血压患病率的流行病学研究较少。一项纳入500余名平原移居高原人群的横断面研究发现高血压患病率约为17.53%,且随着高原居住时间延长,高血压患病率逐渐增加^[25]。另外一项基于我国驻藏士兵的流行病学调查显示高血压患病率约为11.6%,其中3400~3800 m、3800~4500 m、4500~5400 m海拔高血压患病率分别为7.8%、10.9%、15.8%^[15]。总之,移居高原人群的高血压患病率与暴露时间以及海拔高度密切相关。

相对于高原的直接环境效应,生活方式和遗传因素可能与长住及世居高原人群的血压水平有更强的相关性。最近一项基于10万余名生活在平均海拔超过4500 m藏族人群的荟萃分析发现高血压的患病率约为31.4%,明显高于我国平均水平^[26],这也与陈晓平教授团队近期发表的荟萃分析结果基本一致^[24]。而拉丁美洲和加勒比海地区高原人群(主要为安地斯人)高血压的患病率约19.1%,明显低于平原人群以及藏族人群^[27]。越来越多的证据表明藏族人群的高血压患病率显著高于生活在安第斯山的高地人以及平原人群。藏族传统的饮食结构以高盐为基础,包括大量的肉类和脂肪摄入、大量饮酒等,相反新鲜水果和蔬菜的消费明显低于膳食推荐量^[28],这些因素都已被证明与高血压发生发展密切相关;同时已有相关遗传学研究表明内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)基因以及血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因的多态性与藏族高血压患病率密切显著相关^[29-30]。因此,调整高原人群的生活方式可能是减少高血压患病风险的重要干预方式。

4 高原相关高血压病理生理机制

4.1 交感神经兴奋

交感神经兴奋在高原相关高血压的发生发展中具有

重要地位^[31]。急性高原低氧环境暴露刺激外周化学感受器,激活延髓的肾上腺素能中枢^[32],引起交感神经兴奋,心率加快,心输出量增加,血压升高,随着暴露时间延长,交感神经兴奋持续存在。高原暴露人群血浆与尿中去甲肾上腺素浓度增高以及微神经电图记录到肌肉交感神经纤维放电频率增加均是交感神经激活的直接证据^[33]。

4.2 肾素血管紧张素醛固酮系统激活

慢性低氧可激活交感神经引起肾脏血流灌注减少,进一步激活肾素血管紧张素醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),引起血压升高。令人意外的是,急性高原暴露可能会短暂地抑制RAAS系统,HGHCARE-Himalaya研究发现急性高原暴露的健康平原人群血浆肾素、血管紧张素和醛固酮浓度随海拔高度增加逐步降低,特别是在极海拔地区(5400 m)时最明显^[9],在12 d后有回升的趋势。

4.3 血液黏滞度增加

研究表明急性高原低氧环境暴露具有强大的利尿作用^[34],同时由于非显性液体的丢失以及液体摄入量减少等共同作用,血浆容量明显减少,红细胞压积水平上升,导致血液黏滞度增加,外周阻力增加,血压水平升高。随着暴露时间延长,低氧进一步刺激肾脏分泌促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)增加引起红细胞合成增多^[35],血液中血红蛋白含量增多。血红蛋白浓度增加已被证明与高原地区高血压密切相关,陈晓平教授团队最近发表的一项横断面研究共纳入了1547名世居藏族人群,在调整年龄、体质指数、空腹血糖等混杂因素后,发现与正常血红蛋白浓度相比,轻度红细胞增多的藏族人群高血压患病风险增加79%,高原红细胞增多症人群患高血压风险增加约3倍^[36]。

4.4 缺氧诱导因子

缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIFs)是与特定DNA序列结合的转录因子,调节与低氧适应有关的各种基因表达,与全身血压调节的多条途径密切相关,在慢性高海拔环境暴露的适应机制中发挥关键作用^[1]。高原低氧环境激活HIFs,调控EPO转录的增强子,促进红细胞产生以代偿组织缺氧,红细胞增多进一步导致血液黏稠度增加,血压水平升高^[37]。HIFs也可促进血管内皮素-1(endothelin-1, ET-1)的表达,引起强大的血管升压反应^[38]。

此外高海拔暴露引起血管硬度增加、氧化应激的激活、NO的代谢异常等多种机制均被证明与高原升压反应密切相关^[39-40]。

5 高原相关高血压治疗建议

在氧疗以及改善生活方式包括低盐饮食、适度体育

锻炼、减轻体质量、减少饮酒等基础上,服用降压药物仍是治疗高原相关高血压的主要方式。目前大部分临床研究主要集中在探讨了平原人群短期高原暴露时降压药物选择^[41]。

5.1 RAAS阻断剂

RAAS阻断剂在高原地区高血压患者的应用具有局限性。一项随机实验纳入了142名居住在不同海拔高度(100 m、1 538 m、2 600 m)的轻中度高血压患者,发现缬沙坦和依那普利均能显著降低血压水平,与海拔高度无关^[42]。而HIGHCARE-Himalaya研究表明替米沙坦虽然降低了健康人群海平面和急性3 400 m海拔暴露时的血压水平,但在5 400 m超高海拔地区并未显示出降压优势^[8]。

5.2 β 受体阻断剂

BILO等评估了非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛和选择性 β 受体阻滞剂奈比洛尔对健康正常血压人群短期高原暴露期间24 h血压和心率的影响,研究表明卡维地洛与奈必洛尔均可一定程度地降低血压水平,虽然卡维地洛可获得更好的血压控制,但奈必洛尔能更好地预防非杓型血压的发生,维持血压正常昼夜节律,同时对运动耐量的影响小于卡维地洛^[7, 43],因此奈必洛尔可作为高原高血压降压治疗的重要用药之一。

5.3 钙通道阻断剂

钙通道阻滞剂单药治疗高原相关高血压的研究较少,但其与RAAS阻断剂联合使用已被证明是安全有效的降压组合。HIGHCARE-Andes研究在平原地区纳入了100名未治疗的轻中度高血压患者随机分配到替米沙坦及硝苯地平联合治疗组与安慰剂对照组,分别在平原治疗6周后急性暴露于3 260 m高海拔地区,发现替米沙坦与硝苯地平联合治疗显著降低高血压患者急性高原暴露时24 h平均血压水平^[9]。

5.4 利尿剂

乙酰唑胺作为碳酸酐酶抑制剂已被证明可以有效预防急性高山病以及改善高原相关睡眠障碍^[44-45]。已有小样本研究表明乙酰唑胺可以显著降低急性高原暴露人群的诊室血压^[46]。但乙酰唑胺易引起脱水与电解质紊乱,因此对于该药的临床疗效及安全性仍有待更多的临床研究探索。

相比之下,关于长住及世居高原人群高血压的最佳治疗方案的研究数据有限。近期开展的INTERVENCION临床试验致力于评估3种一线降压药物(噻嗪类利尿剂、血管紧张素受体阻滞剂、钙通道阻滞剂)对生活在不同海拔高度的高血压患者血压水平的影响^[47],有望为高原原发性高血压用药选择提供证据基础。总之,高原相关高血压的最佳降压药物及组合方案仍有待进一步验证和

研究。

6 总结

高血压是全球范围内的最常见慢性病之一,大量证据表明高海拔地区高血压患病率更高,但知晓率、控制率及达标率显著较低,影响着高原居民的生存与健康。尽管对高原地区高血压的研究在近年来有所增加,但目前仍未有关于高原相关高血压定义、分类、病理生理机制及药物治疗选择的标准化共识与指南。在未来,尚需要进一步的大样本量前瞻性临床队列研究为高原地区高血压的诊治工作提供依据。

* * *

作者贡献声明 姚媛媛负责论文构思和初稿写作,张鑫和赵丽明负责论文构思和审读与编辑写作,陈晓平负责经费获取和监督指导。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution YAO Yuanyuan is responsible for conceptualization and writing--original draft. ZHANG Xin and ZHAO Liming are responsible for conceptualization and writing--review and editing. CHEN Xiaoping is responsible for funding acquisition and supervision. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] NARVAEZ-GUERRA O, HERRERA-ENRIQUEZ K, MEDINA-LEZAMA J, *et al.* Systemic hypertension at high altitude. *Hypertension*, 2018, 72(3): 567-578. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11140.
- [2] MOORE L G. Human genetic adaptation to high altitudes: current status and future prospects. *Quat Int*, 2017, 461: 4-13. doi: 10.1016/j.quaint.2016.09.045.
- [3] WANG X Z, BIAN H P, YANG L, *et al.* Comparison of clinical characteristics between patients with altitude-related hypertension and essential hypertension at high altitude. *Am J Hypertens*, 2022, 35(12): 1024-1025. doi: 10.1093/ajh/hpac059.
- [4] NIEBAUER J H, NIEBAUER J, WILLE M, *et al.* Systemic blood pressure variation during a 12-hour exposure to normobaric hypoxia (4 500 m). *High Alt Med Biol*, 2020, 21(2): 194-199. doi: 10.1089/ham.2019.0130.
- [5] WU T Y, DING S Q, LIU J L, *et al.* Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad. *High Alt Med Biol*, 2007, 8(2): 88-107. doi: 10.1089/ham.2007.1015.
- [6] STOLTZFUS K B, NAYLOR D, CATTERMOLE T, *et al.* Blood pressure changes while hiking at moderate altitudes: a prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(21): 7978. doi: 10.3390/

- ijerph17217978.
- [7] BILO G, CALDARA G, STYCKIEWICZ K, *et al.* Effects of selective and nonselective beta-blockade on 24-h ambulatory blood pressure under hypobaric hypoxia at altitude. *J Hypertens*, 2011, 29(2): 380-387. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283409014.
- [8] PARATI G, BILO G, FAINI A, *et al.* Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*, 2014, 35(44): 3113-3122. doi: 10.1093/eurheartj/ehu275.
- [9] BILO G, VILLAFUERTE F C, FAINI A, *et al.* Ambulatory blood pressure in untreated and treated hypertensive patients at high altitude: the high altitude cardiovascular research-andes study. *Hypertension*, 2015, 65(6): 1266-1272. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05003.
- [10] BILO G, ACONE L, ANZA-RAMÍREZ C, *et al.* Office and ambulatory arterial hypertension in highlanders: HIGHCARE-ANDES highlanders study. *Hypertension*, 2020, 76(6): 1962-1970. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16010.
- [11] FABRIES P, GOMEZ-MERINO D, SAUVET F, *et al.* Sleep loss effects on physiological and cognitive responses to systemic environmental hypoxia. *Front Physiol*, 2022, 13: 1046166. doi: 10.3389/fphys.2022.1046166.
- [12] PERGER E, BAILLIEUL S, ESTEVE F, *et al.* Nocturnal hypoxemia, blood pressure, vascular status and chronic mountain sickness in the highest city in the world. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1884-1893. doi: 10.1080/07853890.2022.2091791.
- [13] SIQUÉS P, BRITO J, BANEGAS J R, *et al.* Blood pressure responses in young adults first exposed to high altitude for 12 months at 3550 m. *High Alt Med Biol*, 2009, 10(4): 329-335. doi: 10.1089/ham.2008.1103.
- [14] YAN Y, MAO Z, JIA Q, *et al.* Changes in blood pressure, oxygen saturation, hemoglobin concentration, and heart rate among low-altitude migrants living at high altitude (5380 m) for 360 days. *Am J Hum Biol*, 2023, 35(9): e23913. doi: 10.1002/ajhb.23913.
- [15] ZHANG K J, CHEN L T, LIN J L, *et al.* Analysis of hypertension status and influencing factors in young and middle-aged soldiers stationed in Tibet. *J Clin Cardiol*, 2023, 39(2): 140-144. doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.02.013.
- [16] FARIAS J G, JIMENEZ D, OSORIO J, *et al.* Acclimatization to chronic intermittent hypoxia in mine workers: a challenge to mountain medicine in Chile. *Biol Res*, 2013, 46(1): 59-67. doi: 10.4067/S0716-9760201300100009.
- [17] RICHALET J P, DONOSO M V, JIMÉNEZ D, *et al.* Chilean miners commuting from sea level to 4500 m: a prospective study. *High Alt Med Biol*, 2002, 3(2): 159-166. doi: 10.1089/15270290260131894.
- [18] VINNIKOV D, BRIMKULOV N, KRASOTSKI V. Chronic intermittent hypoxia and blood pressure: Is there risk for hypertension in healthy individuals? *High Alt Med Biol*, 2016, 17(1): 5-10. doi: 10.1089/ham.2015.0067.
- [19] SHARMA V, VARSHNEY R, SETHY N K. Human adaptation to high altitude: a review of convergence between genomic and proteomic signatures. *Hum Genomics*, 2022, 16(1): 21. doi: 10.1186/s40246-022-00395-y.
- [20] SONG C, CHONGSUWIVATWONG V, ZHU LUO BU O, *et al.* Relationship between hypertension and geographic altitude: a cross-sectional survey among residents in Tibet. *J Int Med Res*, 2020, 48(2): 300060520903645. doi: 10.1177/0300060520903645.
- [21] ORTIZ-SAAVEDRA B, MONTES-MADARIAGA E S, MORENO-LOAIZA O, *et al.* Hypertension subtypes at high altitude in Peru: analysis of the Demographic and Family Health Survey 2016-2019. *PLoS One*, 2024, 19(4): e0300457. doi: 10.1371/journal.pone.0300457.
- [22] ARYAL N, WEATHERALL M, BHATTA Y K D, *et al.* Blood pressure and hypertension in adults permanently living at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *High Alt Med Biol*, 2016, 17(3): 185-193. doi: 10.1089/ham.2015.0118.
- [23] VINUEZA VELOZ A F, YAULEMA RISS A K, De ZEEUW C I, *et al.* Blood pressure in andean adults living permanently at different altitudes. *High Alt Med Biol*, 2020, 21(4): 360-369. doi: 10.1089/ham.2019.0101.
- [24] ZHANG X, ZHANG Z, YE R, *et al.* Prevalence of hypertension and its relationship with altitude in highland areas: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*, 2022, 45(8): 1225-1239. doi: 10.1038/s41440-022-00955-8.
- [25] VASHISHTHA V, BARHWAL K K, MALHOTRA V K, *et al.* Prevalence and risk factors of hypertension in acclimatized lowlanders staying at high altitude for different durations. *J Hum Hypertens*, 2018, 32(5): 359-366. doi: 10.1038/s41371-018-0037-2.
- [26] PENG W, LI K, YAN A F, *et al.* Prevalence, management, and associated factors of obesity, hypertension, and diabetes in Tibetan population compared with china overall. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(14): 8787. doi: 10.3390/ijerph19148787.
- [27] ZILA-VELASQUE J P, SORIANO-MORENO D R, MEDINA-RAMIREZ S A, *et al.* Prevalence of hypertension in adults living at altitude in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0292111. doi: 10.1371/journal.pone.0292111.
- [28] ZHOU C, LI M, LIU L, *et al.* Food consumption and dietary patterns of local adults living on the Tibetan Plateau: results from 14 Countries along the Yarlung Tsangpo River. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2444. doi: 10.3390/nu13072444.
- [29] KUI L I, YU L, YIN S U N, *et al.* The relationship between polymorphisms at 17 gene sites and hypertension among the aboriginal Tibetan People. *BES*, 2012, 25(5): 526-532. doi: 10.3967/0895-3988.2012.05.005.
- [30] LIU M, YI J, TANG W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2021, 22(1): 1470320321995074. doi:10.1177/1470320321995074.
- [31] LUNDBY C, CALBET J, Van HALL G, *et al.* Sustained sympathetic activity in altitude acclimatizing lowlanders and high-altitude natives. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28(3): 854-861. doi: 10.1111/sms.12976.
- [32] ALVAREZ-ARAOS P, JIMENEZ S, SALAZAR-ARDILES C, *et al.* Baroreflex and chemoreflex interaction in high-altitude exposure: possible role on exercise performance. *Front Physiol*, 2024, 15: 1422927.

- doi:10.3389/fphys.2024.1422927.
- [33] SIMPSON L L, STEMBRIDGE M, SIEBENMANN C, *et al.* Mechanisms underpinning sympathoexcitation in hypoxia. *J Physiol*, 2024, 602(21): 5485-5503. doi:10.1111/JJP284579.
- [34] WANG S Y, GAO J, ZHAO J H. Effects of high altitude on renal physiology and kidney diseases. *Front Physiol*, 2022, 13: 969456. doi: 10.3389/fphys.2022.969456.
- [35] PALUBISKI L M, O'HALLORAN K D, O'NEILL J. Renal physiological adaptation to high altitude: a systematic review. *Front Physiol*, 2020, 11: 756. doi:10.3389/fphys.2020.00756.
- [36] LIU X, YANG C, ZHANG X, *et al.* Association between hemoglobin concentration and hypertension risk in native Tibetans at high altitude. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2024, 26(1): 17-23. doi: 10.1111/jch.14726.
- [37] WATTS D, GAETE D, RODRIGUEZ D, *et al.* Hypoxia pathway proteins are master regulators of erythropoiesis. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8131. doi: 10.3390/ijms21218131.
- [38] RAJPUT C, NAJIB S, NORBOO T, *et al.* Endothelin-1 gene variants and levels associate with adaptation to hypobaric hypoxia in high-altitude natives. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341(4): 1218-1224. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.01.086.
- [39] SALVI P, GRILLO A, GAUTIER S, *et al.* Haemodynamic adaptive mechanisms at high altitude: comparison between European lowlanders and Nepalese highlanders. *J Clin Med*, 2022, 11(13): 3843. doi: 10.3390/jcm11133843.
- [40] LI X, ZHANG J, LIU G, *et al.* High altitude hypoxia and oxidative stress: the new hope brought by free radical scavengers. *Life Sci*, 2024, 336: 122319. doi: 10.1016/j.lfs.2023.122319.
- [41] PARATI G, AGOSTONI P, BASNYAT B, *et al.* Clinical recommendations for high altitude exposure of individuals with pre-existing cardiovascular conditions: a joint statement by the European Society of Cardiology, the Council on Hypertension of the European Society of Cardiology, the European Society of Hypertension, the International Society of Mountain Medicine, the Italian Society of Hypertension and the Italian Society of Mountain Medicine. *Eur Heart J*, 2018, 39(17): 1546-1554. doi: 10.1093/eurheartj/ehx720.
- [42] BOTERO R, MATIZ H, MARÍA E, *et al.* Efficacy and safety of valsartan compared with enalapril at different altitudes. *Int J Cardiol*, 2000, 72(3): 247-254. doi: 10.1016/s0167-5273(99)00194-1.
- [43] VALENTINI M, REVERA M, BILO G, *et al.* Effects of beta-blockade on exercise performance at high altitude: a randomized, placebo-controlled trial comparing the efficacy of nebivolol versus carvedilol in healthy subjects. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(4): 240-248. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00261.x.
- [44] GAO D, WANG Y, ZHANG R, *et al.* Efficacy of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Am J Med Sci*, 2021, 361(5): 635-645. doi: 10.1016/j.amjms.2020.12.022.
- [45] NI Y N, YANG H, THOMAS R J. The role of acetazolamide in sleep apnea at sea level: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(6): 1295-1304. doi: 10.5664/jcsm.9116.
- [46] PARATI G, REVERA M, GIULIANO A, *et al.* Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J*, 2013, 34(10): 759-766. doi: 10.1093/eurheartj/ehs140.
- [47] MEDINA-LEZAMA J, HERRERA-ENRIQUEZ K, NARVAEZ-GUERRA O, *et al.* Influence of altitude on hypertension phenotypes and responses to antihypertensive therapy: review of the literature and design of the INTERVENCION trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(10): 1757-1762. doi: 10.1111/jch.13932.

(2024-07-28收稿, 2024-10-21修回)

编辑 汤洁



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*