DOI:10.16016/j.2097-0927.202407006

移居高原男性青年慢性高山病的诊断模型构建

张 权[1],陈 建[1],刘 宝[1],高志奇[1],赵文琦[1],张二龙[1],徐 刚[1],陈德伟[2],高钰琪[1] 陆军军医大学(第三军医大学)高原军事医学系:[1]高原特需药品与器材研究室,[2]高原生理学与病理学教研室,重庆

[**摘要**] **目的** 分析移居高原男性青年慢性高山病(chronic mountain sickness,CMS)发生的危险因素,并构建诊断模型及评估诊断效能。**方法** 本研究采用横断面研究设计方案,于2023年6月10日至12月29日以方便抽样方法选取移居到高原(海拔4 500~5 000 m地区)半年及以上的男性青年作为被试者,收集其人口学资料并采集血液样本进行实验室检测。以"慢性高山病青海标准"将被试者分为CMS组和非CMS组。按照8∶2的比例随机抽样将被试者分为训练集和测试集。通过随机森林变量重要性排序、单因素和多因素Logistic回归分析,筛选出CMS发生的独立危险因素并构建诊断模型;采用受试者工作特征曲线、校准曲线、临床决策曲线和影响曲线分析,全面评估模型的诊断效能。**结果** 376名抽样被试者经纳入排除后,共308人纳入数据分析,其中CMS患病率为17.53%。呼吸困难或心悸(79.63%)和睡眠障碍(85.19%)是CMS患者的主要临床表现。进一步分析发现,肌酸激酶同工酶MB/肌酸激酶(creatine kinase-MB/creatine kinase,CK-MB/CK,*OR*=2.17,95%*CI*:1.43~3.28)、高原居住时间(*OR*=2.44,95%*CI*:1.08~5.54)和体质指数(body mass index,BMI,*OR*=1.62,95%*CI*:1.05~2.50)是CMS发生的三大独立危险因素。训练集和测试集的CMS诊断模型曲线下面积[0.821(95%*CI*:0.756~0.886)*vs* 0.822(95%*CI*:0.700~0.944)]、特异度(66.30% *vs* 73.90%)、敏感度(89.50% *vs* 81.20%),提示其区分度较好。通过Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估模型拟合度(χ^2=10.029,*P*=0.263)和(χ^2=4.477,*P*=0.812),说明模型预测与实际观察结果一致性较好。临床决策曲线分析表明,在阈值概率为0.1~0.7内,模型的净收益优于全干预和无干预策略。临床影响曲线分析显示,当阈值概率>0.4时,模型的预测和实际发病情况高度一致。这2项分析结果共同证实了模型的临床应用价值。**结论** CK-MB/CK、高原居住时间和BMI是CMS的独立危险因素,其构建的诊断模型有助于识别CMS发生潜在个体,进而早期干预以预防CMS对移居高原男性青年生命健康的危害。

[**关键词**] 移居高原;高原病;慢性高山病;诊断;男性青年

[**中图法分类号**] R195.4;R446.112;R594.3 [**文献标志码**] A

Construction of a diagnostic model for chronic mountain sickness among young male migrants to high-altitude areas

ZHANG Quan[1], CHEN Jian[1], LIU Bao[1], GAO Zhiqi[1], ZHAO Wenqi[1], ZHANG Erlong[1], XU Gang[1], CHEN Dewei[2], GAO Yuqi[1] [1]Department of Medicine and Hygienic Equipment for High Altitude Region; [2]Department of High Altitude Physiology and Pathology, Faculty of High Altitude Military Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the risk factors for chronic mountain sickness (CMS) in young

[**基金项目**] 重庆英才-重庆市自然科学基金重点项目(CQYC20200101163)

[**通信作者**] 高钰琪,E-mail:gaoyq@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025,陆军军医大学(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/)

引用格式:张权,陈建,刘宝,等.移居高原男性青年慢性高山病的诊断模型构建[J].陆军军医大学学报,2025,47(01):10-19.DOI:10.16016/j.2097-0927.202407006.

Citation:ZHANG Q,CHEN J,LIU B,*et al*.Construction of a diagnostic model for chronic mountain sickness among young male migrants to high-altitude areas[J].J Army Med Univ,2025,47(01):10-19.DOI:10.16016/j.2097-0927.202407006.

male migrants living in high-altitude areas and to construct a diagnostic model and evaluate its diagnostic efficacy. **Methods** From June 10 to December 29, 2023, a cross-sectional study was conducted on young male migrants subjected with convenience sampling who had been living in high-altitude areas (4 500~5 000 m) for 6 months or longer. Their demographic data were collected and blood samples were collected for laboratory test. According to the Qinghai Score for Chronic Mountain Sickness, they were divided into CMS group and non-CMS group. Then the participants were randomly divided into a training set and a test set in a ratio of 8∶2. Independent risk factors for CMS occurrence were screened out, through random forest variable importance ranking, univariate and multivariable logistic regression analysis, and a diagnostic model was constructed based on these factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, calibration curve analysis, clinical decision curve analysis, and influence curve analysis were used to comprehensively evaluate the diagnostic performance of the model. **Results** According to the inclusion and exclusion criteria, 308 out of 376 participants were finally subjected, and 17.53% of them were diagnosed with CMS. The major clinical symptoms of the CMS patients were dyspnea or palpitations (79.63%) and sleep disorders (85.19%). Further analysis revealed that creatine kinase-MB/creatine kinase (CK-MB/CK, *OR*=2.17, 95%*CI*: 1.43~3.28), high-altitude residence time (*OR*=2.44, 95%*CI*: 1.08~5.54), and body mass index (BMI, *OR*=1.62, 95%*CI*: 1.05~2.50) were 3 major independent risk factors for CMS. The area under the curve (AUC) value of the CMS diagnostic model in the training set and test set was 0.821 (95%*CI*: 0.756~0.886) and 0.821 (95%*CI*: 0.700~0.944), the specificity was 66.30% and 73.90%, the sensitivity was 89.50% and 81.20%, respectively, indicating good discrimination ability. Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed consistency between predicted results and actual observations (χ^2=10.029, *P*=0.263; χ^2=4.477, *P*=0.812). Clinical decision curve analysis demonstrated that within the threshold probability range from 0.1 to 0.7, the net benefit of the model exceeded both full intervention and no intervention strategies. The influence curve analysis showed high consistency between the model predictions and actual incidence when the threshold probability exceeded 0.4. These two analyses together confirmed the clinical application value of the model. **Conclusion** CK-MB/CK, high-altitude residence time and BMI are independent risk factors for CMS, and their diagnostic model helps identify potential individuals at risk for CMS. Early intervention can prevent the harm of CMS to the health of young men migrating to high-altitude areas.

[**Key words**] migration to high-altitude areas; altitude illness; chronic mountain sickness; diagnosis; young male

Supported by the Chongqing Key Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CQYC20200101163). Corresponding author: GAO Yuqi, E-mail: gaoyq@tmmu.edu.cn

慢性高山病(chronic mountain sickness,CMS)是指居住高原(海拔>2 500 m)半年以上的移居和世居人群因高原习服不良或丧失适应而发生的临床综合征,红细胞过度增生和低氧血症是其主要特征[1]。在CMS患者中,红细胞的过度增生可能导致红细胞比容增加,进而迅速提高血液黏度。这种血液黏度的增加会加剧低氧血症,减少全身组织器官的氧供应,并加重微循环障碍,最终可能引发全身多脏器和多系统损伤[2]。

本课题组在先前的研究[3]中,通过流行病学调查发现,CMS的发生与多个因素有关,包括民族、居住时间、居住地的海拔高度以及吸烟习惯。这些因素共同作用,影响个体对高原环境的适应能力。现有文献进一步指出,CMS平均患病率为5%~10%[4],其中青藏高原地区患病率较高,可达17.8%[5]。这一较高的患病率反映了CMS在青藏高原地区对公共健康构成的重大挑战,并对社会经济的快速发展构成了严重制约。鉴于目前缺乏对CMS疗效显著的临床治疗方法[6],提前识别CMS发生潜在个体加以针对性预防仍然是防治CMS的重要途径。本研究聚焦于移居至高原(海拔4 500~5 000 m地区)半年及以上的男性青年群体,在分析CMS发生的危险因素后构建一个诊断模型,并对模型的诊断效能进行全面评估。通过本研究,期望能够早期识别CMS的潜在个体,以便提供针对性的干预措施,降低CMS的发生率。此外,本研究将为青藏高原地区的公共卫生策略提供重要的科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

于2023年6月10日至12月29日以方便抽样方法

选取移居到高原地区的人群作为被试者。纳入标准:①男性;②18~40岁;③在进入前体检身体健康;④在高原地区(海拔4 500~5 000 m)居住时间≥半年。排除标准:①世居高原;②近1个月曾返回平原;③有服用精神类药物史;④一周内有感冒发热;⑤有真性红细胞增多症;⑥临床数据不完整。所有被试者在参与前自愿签署书面知情同意书,并且有权在任何时间退出研究,研究过程中不涉及任何健康干预。本研究经陆军军医大学伦理委员会批准(AF/SC-08/1.0)。

1.2 研究方案

本研究采用横断面调查设计来评估CMS的潜在风险因素。依据EPV(events per variable)原则,预估CMS的发生率为15%,并考虑了4个自变量。通过计算确定所需的样本量为267例;并考虑增加了10%的失访率。研究最终的总样本量至少应有297例。

抽样策略:本研究采用方便抽样法,选定移居至高原(海拔4 500~5 000 m地区)的男性青年376人作为研究群体,其中符合纳排标准308人。根据诊断标准确定CMS组和非CMS组。按照8∶2的比例,将纳入数据分析的被试者分为训练集(构建诊断模型)和测试集(测试模型)。

1.3 生理指标测量

通过标准化调查问卷收集所有被试者的基本信息,包括年龄、高原居住时间、身高、体质量、生活习惯等。血压、血氧饱和度、心率等生理指标的测量,则由课题组安排的经过统一培训的研究人员执行,以确保数据的准确性和一致性。使用电子血压计(日本欧姆龙公司,型号:HEM-7211)测量血压,手指式脉氧仪(美国Ohmeda TuffSat公司,型号:LR87853)检测血氧饱和度与心率。

1.4 CMS诊断

本研究依据“青海标准”[1],对呼吸困难或心悸、睡眠障碍、紫绀、静脉曲张、局部感觉异常、头痛、耳鸣等7个症状体征以及血红蛋白(hemoglobin,HGB)浓度进行评分。这7个症状体征按照由轻到重分4个层次,分别赋分如下:无症状为0分;轻微症状为1分;中度症状为2分;重度症状为3分。HGB浓度的评分以180 g/L和210 g/L为阈值,具体划分为:180 g/L<HGB<210 g/L记为0分;HGB≥210 g/L记为3分。通过累加各个症状的评分以及HGB的评分,可以得到一个总分,用以判定CMS的发生及其严重程度:总分<6分表示无CMS;6~10分表示轻度CMS;11~14分表示中度CMS;≥15分表示重度CMS。

1.5 血液学指标检测

血液样本由研究人员使用EDTA抗凝管和促凝管,在被试者晨起空腹状态下经肘静脉采集。EDTA抗凝管采集样本通过自动血细胞分析仪(中国迈瑞公司,型号:CAL800)检测血常规;促凝管采集样本用于检测肝功能、肾功能、心肌酶谱和血脂。心肌酶谱采用干式生化仪(中国微纳芯公司,型号:Celercare M5),其余指标均采用自动生化仪(中国迈瑞公司,型号:SAL9000)检测。根据《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》和《中国血脂管理指南(2023年)》判断高尿酸血症和高脂血症。中性粒细胞数与淋巴细胞数比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio,NLR)、白蛋白/球蛋白(albumin/globulin,A/G)、门冬氨酸氨基转移酶/丙氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase,AST/ALT)、直接胆红素/总胆红素(direct bilirubin/total bilirubin,DBIL/TBIL)、肌酸激酶同工酶MB/肌酸激酶(creatine kinase-MB/creatine kinase,CK-MB/CK)由血常规和血生化结果计算获得。

1.6 统计学方法

使用R 4.4.0进行数据分析。采用Shapiro-Wilk检验对连续数值型变量进行正态性检验;正态分布的计量资料用$\bar{x}\pm s$表示,组间比较采用两独立样本t检验;非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料采用例(%)表示,组间比较采用χ^2检验或*Fisher*确切概率法。利用R语言中的“dplyr”包对数据集进行拆分;依次采用“CBCgrps”包、“rfPermute”包、“Stats”包进行组间差异分析、随机森林模型变量重要性排序和二元Logistic回归分析;使用“rms”包绘制诊断模型的列线图和校准曲线,并通过Bootstrap方法进行1 000次重复抽样以增强模型验证的稳健性。此外,运用“pROC”包绘制ROC曲线,以衡量模型的诊断准确性,同时,使用“ResourceSelection”包进行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验。使用“rmda”包绘制临床决策曲线和影响曲线。P<0.05视为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 被试者基本情况及CMS患病情况

在本研究中,308名被试者的年龄中位数为24.00(22.00~27.00)岁,高原居住时间的中位数为3.50(1.50~7.50)年。其中,54人被诊断为CMS,占总人数的17.53%,被列为患病组(CMS组)。患病组的年龄、高原居住时间、BMI、NLR、CK-MB/CK以及高脂血脂的发生率显著高于非患病组(非CMS组)。相反,患病组的AST/ALT、DBIL/TBIL显著低于非患病组。CMS患者呼吸困难或心悸、睡眠障碍、紫绀、静脉扩张、局部感觉异常、头痛、耳鸣的发生率显著高于非CMS组(P<0.001),HGB评分为0分的比例显著低于非CMS组(P<0.001,表1)。

表1 308名移居高原男性青年CMS是否患病的组间基线资料比较[$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$,例(%)]

项目	总数(n=308)	非CMS组(n=254)	CMS组(n=54)	$z/t/\chi^2$	P
年龄/岁	24.00(22.00,27.00)	24.00(22.00,26.00)	27.00(24.00,30.00)	−4.795	<0.001
高原居住时间/年	3.50(1.50,7.50)	2.50(1.00,5.50)	7.50(3.50,10.50)	−5.157	<0.001
收缩压/mmHg	117.00(109.75,125.25)	117.00(110.00,125.00)	117.50(109.25,129.50)	−0.160	0.860
舒张压/mmHg	80.00(73.00,88.00)	80.00(74.00,88.00)	79.00(73.00,88.75)	−0.507	0.934
心率/(次/min)	85.47±12.08	85.43±11.93	85.65±12.89	−0.113	0.911
血氧饱和度/%	88.00(86.00,90.00)	88.00(86.00,90.00)	88.00(85.25,90.00)	0.615	0.676
BMI/(kg/m^2)	21.74(20.54,23.55)	21.51(20.37,23.15)	23.42(21.74,24.66)	−4.622	<0.001
受教育程度				0.317	0.574
高中及以下	149(48.38)	121(47.64)	28(51.85)		
大学及以上	159(51.62)	133(52.36)	26(48.15)		
吸烟情况				3.083	0.079
无	112(36.36)	98(38.58)	14(25.93)		
有	196(63.64)	156(61.42)	40(74.07)		
高脂血症				17.446	<0.001
无	262(85.06)	226(88.98)	36(66.67)		
有	46(14.94)	28(11.02)	18(33.33)		
高尿酸血症				3.058	0.080
无	87(28.25)	77(30.31)	10(18.52)		
有	221(71.75)	177(69.69)	44(81.48)		
NLR	1.18(0.94,1.54)	1.16(0.92,1.53)	1.34(1.04,1.61)	−2.286	0.023
A/G	1.80(1.60,1.90)	1.80(1.60,1.90)	1.70(1.63,2.00)	−1.137	0.445
AST/ALT	1.00(0.80,1.30)	1.10(0.90,1.30)	0.80(0.70,1.10)	2.604	0.002
DBIL/TBIL	0.34±0.04	0.34±0.04	0.33±0.05	2.300	0.024
CK-MB/CK	0.14(0.10,0.19)	0.13(0.09,0.18)	0.19(0.16,0.26)	−6.033	<0.001
呼吸困难或心悸				48.818	<0.001
无	194(62.99)	183(72.05)	11(20.37)		
有	114(37.01)	71(27.95)	43(79.63)		
睡眠障碍				40.487	<0.001
无	169(54.87)	161(63.39)	8(14.81)		
有	139(45.13)	93(36.61)	46(85.19)		
紫绀				32.895	<0.001
无	179(58.12)	167(65.75)	12(22.22)		
有	129(41.88)	87(34.25)	42(77.78)		
静脉扩张				37.838	<0.001
无	272(88.31)	238(93.70)	34(62.96)		
有	36(11.69)	16(6.30)	20(37.04)		
局部感觉异常				41.717	<0.001
无	271(87.99)	238(93.70)	33(61.11)		
有	37(12.01)	16(6.30)	21(38.89)		
头痛				86.337	<0.001
无	227(73.70)	215(84.65)	12(22.22)		
有	81(26.30)	39(15.35)	42(77.78)		
耳鸣				78.340	<0.001
无	233(75.65)	218(85.83)	15(27.78)		
有	75(24.35)	36(14.17)	39(72.22)		
HGB评分/分				48.475	<0.001
0	246(79.87)	222(87.40)	24(44.44)		
3	62(20.13)	32(12.60)	30(55.56)		

2.2 数据集拆分以及训练集的CMS影响因素回归分析

拆分后,训练集和测试集的基线资料有较好的一致性(P>0.05,表2)。训练集的246名被试者数据单因素回归分析结果显示:年龄、高原居住时间、高脂血症、BMI、NLR、AST/ALT、DBIL/TBIL和CK-MB/CK仍然是CMS的主要影响因素(P<0.05)。进一步将单因素回归中P<0.05的变量纳入多因素回归分析,结果表明:高原居住时间、BMI和CK-MB/CK是CMS的独立危险因素(P<0.05)。为有效处理回归分析中结局变量容易受到自变量量纲的影响,在单因素和多因素回归分析前对数据进行了标准化处理(表3)。

2.3 变量重要性排序及风险诊断模型构建

基于训练集,以是否患CMS为二分类因变量,单因素分析中有差异的变量被纳入随机森林模型进行重要性排序。结果显示:CK-MB/CK、高原居住时间和BMI的重要性位居前三(图1)。多因素回归分析表明:高原居住时间(OR=2.44,95%CI:1.08~5.54)、BMI(OR=1.62,95%CI:1.05~2.50)、CK-MB/CK(OR=2.17,95%CI:1.43~3.28)是CMS的独立危险因素(表3)。用这3个独立危险因素构建的列线图模型显示CK-MB/CK的得分最高,其次是BMI、高原居住时间。造成多因素分析中高原居住时间的OR值最大,而在列线图中得分偏小的原因可能是该指标取值范围比较离散造成的。CK-MB/CK有相反的表现也是因为该指标取值范围集中造成的。从图中得知,CK-MB/CK>0.5时,CMS发生的概率可以达到90%,但是CK-MB/CK继续升高时,预测概率不再升高,说明其诊断敏感度较高,特异度欠佳(图2)。

2.4 移居高原男性青年CMS诊断模型的效能和临床实用性评价

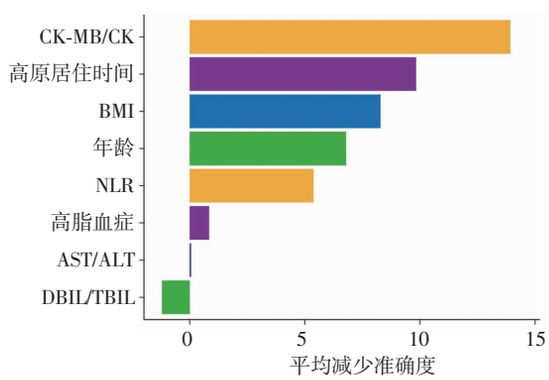
该模型在训练集上的ROC曲线下面积为0.821,最佳阈值为-2.150,特异度为66.30%,敏感度为89.50%。在测试集上,ROC曲线下面积为0.822,最佳阈值0.236,特异度为73.90%,敏感度为81.20%。以上结果表明该模型具有较好的区分能力(图3)。

表2 训练集与测试集的基线资料比较[$M(P_{25},P_{75})$,$\bar{x}\pm s$,例(%)]

项目	训练集(n=246)	测试集(n=62)	$z/t/\chi^2$	P
年龄/岁	24.00(22.00,26.00)	25.00(23.00,27.00)	-1.282	0.200
高原居住时间/年	3.50(1.50,7.50)	3.75(1.62,7.50)	-1.196	0.232
收缩压/mmHg	117.00(110.00,126.00)	115.50(109.00,123.00)	-0.684	0.494
舒张压/mmHg	80.00(74.00,88.00)	80.00(73.00,87.00)	-0.454	0.650
心率/(次/min)	85.82±12.12	84.10±11.95	1.010	0.315
血氧饱和度/%	88.00(85.00,90.00)	88.00(86.25,90.75)	-1.220	0.223
BMI/(kg/m^2)	21.74(20.57,23.61)	21.76(20.41,23.37)	-0.521	0.603
受教育程度			0.082	0.775
高中及以下	118(47.97)	31(50.00)		
大学及以上	128(52.03)	31(50.00)		
吸烟情况			0.185	0.667
无	88(35.77)	24(38.71)		
有	158(64.23)	38(61.29)		
高脂血症			0.087	0.768
无	210(85.37)	52(83.87)		
有	36(14.63)	10(16.13)		
高尿酸血症			1.211	0.271
无	66(26.83)	21(33.87)		
有	180(73.17)	41(66.13)		
NLR	1.17(0.91,1.54)	1.26(1.04,1.56)	-1.546	0.122
A/G	1.80(1.60,1.90)	1.70(1.60,1.90)	-1.293	0.196
AST/ALT	1.10(0.80,1.30)	1.00(0.80,1.28)	-0.594	0.553
DBIL/TBIL	0.34±0.04	0.34±0.04	-0.034	0.973
CK-MB/CK	0.14(0.10,0.19)	0.14(0.10,0.18)	-0.401	0.689

表3　训练集CMS主要影响因素的单因素和多因素回归分析

项目	单因素					多因素				
	β	*SE*	*OR*(95%*CI*)	*Z*	*P*	*β*	*SE*	*OR*(95%*CI*)	*Z*	*P*
年龄	0.63	0.17	1.87(1.35~2.59)	3.730	<0.001	−0.67	0.41	0.51(0.23~1.15)	−1.625	0.104
高原居住时间	0.77	0.17	2.15(1.55~2.99)	4.574	<0.001	0.89	0.42	2.44(1.08~5.54)	2.137	0.033
高脂血症	1.60	0.40	4.93(2.23~10.91)	3.941	<0.001	0.76	0.58	2.14(0.69~6.66)	1.308	0.191
BMI	0.65	0.18	1.92(1.35~2.72)	3.660	<0.001	0.48	0.22	1.62(1.05~2.50)	2.186	0.029
NLR	0.39	0.16	1.48(1.08~2.04)	2.413	0.016	0.32	0.17	1.38(0.99~1.93)	1.880	0.060
AST/ALT	−0.46	0.21	0.63(0.41~0.96)	−2.174	0.030	−0.15	0.25	0.86(0.52~1.42)	−0.586	0.558
DBIL/TBIL	−0.52	0.20	0.59(0.40~0.87)	−2.671	0.008	−0.14	0.24	0.87(0.54~1.40)	−0.589	0.556
CK-MB/CK	0.81	0.17	2.26(1.61~3.17)	4.722	<0.001	0.77	0.21	2.17(1.43~3.28)	3.651	<0.001



平均减少准确度:该值越大,表示当该变量被移除时,模型的诊断准确性下降越明显

图1　慢性高山病危险因素变量重要性排序图

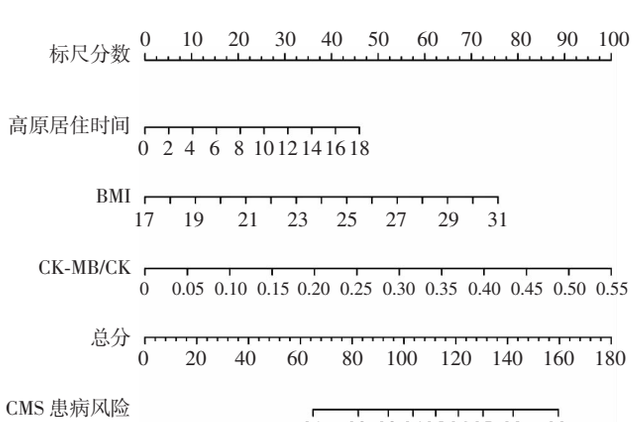


图2　移居高原男性青年慢性高山病诊断模型列线图

Hosmer-Lemeshow拟合优度检验用于评估模型预测概率与实际观察结果的一致性。在训练集上,该检验的结果显示χ^2=10.029,*P*=0.263;在测试集上为χ^2=4.477,*P*=0.812。两个数据集上的*P*>0.05,这表明模型的预测概率与实际观察结果之间没有显著的统计学差异,因此可以认为模型在这两个数据集上的校准度是可接受的。校准曲线(图4)进一步显示了模型预测与实际结果之间有较好的一致性,这为模型的拟合结果提供了直观的证据。训练集和测试集的临床决策曲线显示,该模型在0.1~0.7的阈值内,其净收益优于全干预和无干预策略(图5)。此外,临床影响曲线也显示,当概率阈值>0.4时,模型判断和实际发生高度吻合,说明该模型具有一定的临床应用价值(图6)。

3　讨论

3.1　CMS患者血液指标变化及其临床意义

已有研究表明,CMS患者的AST、ALT、TBIL显著高于非CMS患者[7]。然而,本研究结果略有不同:CMS患者的AST/ALT比值和DBIL/TBIL比值显著低于非CMS患者(*P*<0.05),可能表明在CMS患者中,ALT和TBIL的升高幅度超过了AST和DBIL。CMS患者中ALT的相对升高可能反映了肝细胞膜在短期内受到损伤的情况。ALT主要存在于肝细胞的细胞质中,当肝细胞膜受损时,ALT更容易从细胞内释放到血液中,从而导致其水平升高。而TBIL的相对增高可能与肝脏处理胆红素的能力下降以及红细胞破坏增加有关。肝脏功能受损可能影响胆红素的代谢和排泄,同时,CMS患者可能因为缺氧环境导致红细胞破坏增多,这也会使得未结合胆红素水平上升,进而影响总胆红素水平。

CMS与炎症反应之间的关系是一个复杂的病理过程。NLR作为机体炎症状态的一个指标[8],其在CMS患者中的升高可能反映了机体对低氧环境的炎症反应高于非CMS患者。在低氧低压环境下,炎性细胞(如中性粒细胞)可能会浸润肺血管外膜。这种浸

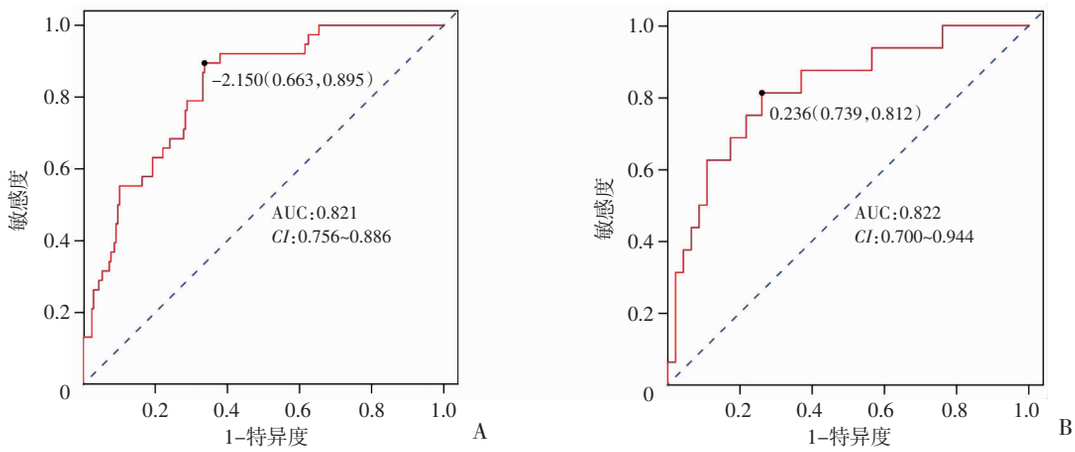


图3 移居高原男性青年慢性高山病诊断模型训练集(A)和测试集(B)的ROC曲线

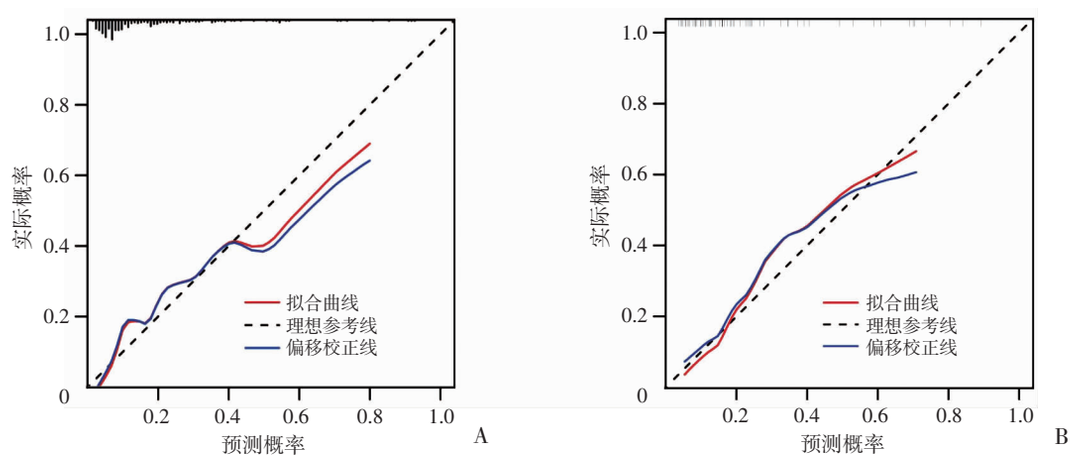


图4 列线图移居高原男性青年慢性高山病诊断模型训练集(A)和测试集(B)的校准曲线

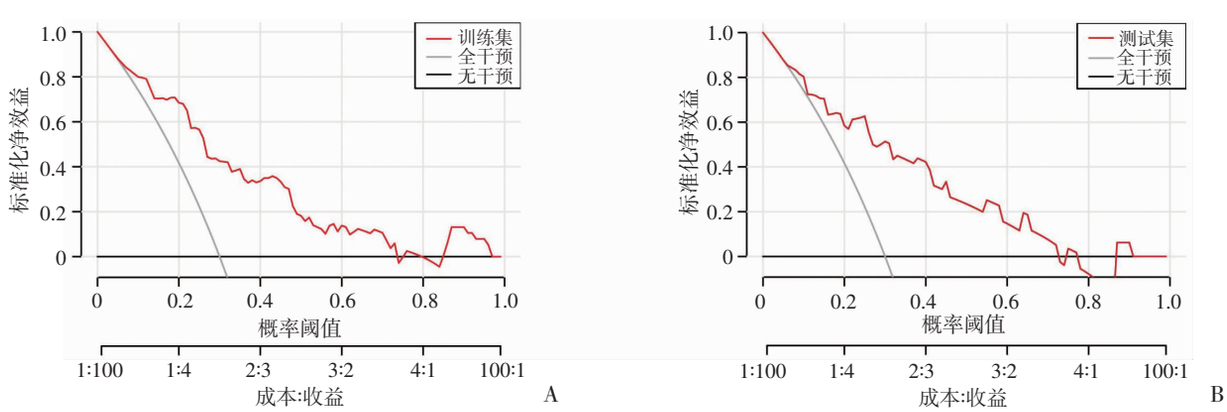


图5 列线图移居高原男性青年慢性高山病诊断模型训练集(A)和测试集(B)的临床决策曲线

润促进了肺血管的改建,从而增加了患CMS的风险。有研究表明,CMS患者的血清中炎症因子显著增高,这种炎症因子可能促进中性粒细胞的激活和迁移,进而加重肺血管内皮的损伤[9]。高脂血症与CMS的关系也很复杂。已有的研究表明,高脂血症是CMS的主要影响因素[10-11]。在高原环境中,缺氧可以促进脂肪细胞内炎症因子的增加,这些炎症因子可能影响脂质的合成和分解过程,导致脂类代谢紊乱。在本研究中,CMS患者中高脂血症的发生率显著高于非CMS患者($P<0.05$),此外,CMS患者的NLR也显著高于非CMS患者($P<0.05$),这进一步说明缺氧导致的炎症反应与脂代谢之间存在密切的联系。

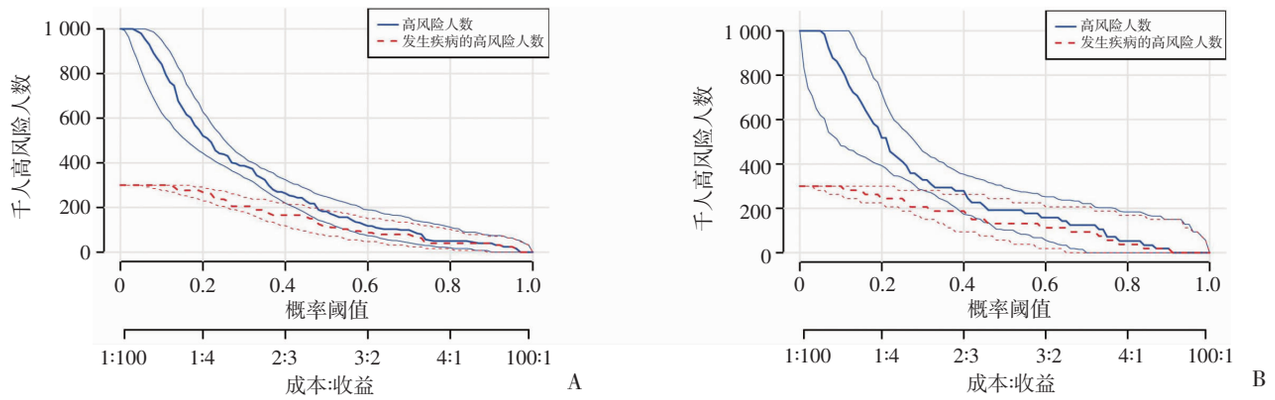


图6 列线图移居高原男性青年慢性高山病诊断模型训练集(A)和测试集(B)的临床影响曲线

3.2 CMS的独立危险因素分析

在本研究中,我们运用了系统的统计分析方法筛选影响CMS发生的关键因素。通过分析,我们从多个具有组间差异的指标中筛选出了3个独立的危险因素:CK-MB/CK、高原居住时间以及BMI。其中,高原居住时间和BMI对CMS的影响已经在已有文献中得到了广泛的研究和确认[5,12]。我们以往的研究也表明,机体血红蛋白浓度随着高原居住时间延长而上升,高原居住5年之后血红蛋白浓度趋于稳定[5]。也就是说,随着高原居住时间越长,机体依靠增加血红蛋白的浓度来增加携氧能力将趋于稳定。所以,从整体上看在高原环境下暴露的时间越久,低氧血症持续的时间越长,这会导致机体多器官多系统的慢性损伤。从疾病的成因角度来看,高原居住时间是一个显而易见的危险因素。但是,高原居住多久会造成不可逆的损伤还需要大量研究。BMI增加是CMS的一个独立危险因素。初入高原时,由于低压缺氧,胃肠道可能会发生黏膜病变,导致腹胀和食欲减退,进而引起体质量下降[13]。随着机体逐渐适应高原环境,食欲会逐步恢复。此外,在高原低氧的条件下,人们的体育锻炼往往会减少。同时,西化的高热量饮食习惯可能会导致BMI增加,这对于高原人群是极为不利的,因为脂肪组织增多可能导致肺顺应性下降,这会加重高原睡眠期间的组织缺氧[14-16]。

有文献报道指出,CK-MB/CK可作为心血管疾病的诊断指标[17]。鉴于低氧环境对人体心肺循环系统的影响尤为显著,本研究首次探讨了CK-MB/CK与CMS之间的相关性。当人体短暂暴露于低氧环境时,自主神经对氧的调节可以保护心脏免受损伤[18]。然而久居高原后,人体会发生适应性变化,如红细胞数量增多和血浆容量减少,这些变化可能导致血液黏度增加。这种血液黏度的增加可能会引起冠状动脉微循环功能障碍[19-20]。同时,持续低氧使心肌纤维增厚导致心肌细胞处于相对缺血状态[21],这些因素都可能导致CK-MB水平的升高[22]。最近的一项队列研究显示,移居高原汉族人群的CK-MB显著高于藏族人群,并且这种差异在连续观察3年的时间里并未出现缩小趋势[23],这一发现提示,在移居高原的人群中可能存在心肌细胞的慢性损伤。CK在肌组织的能量稳态中起着重要作用,慢性缺氧可增强肌细胞线粒体CK活性,反过来CK活性增强可以防止缺氧损伤[24-25]。本研究中,CMS患者的CK-MB/CK显著高于非CMS患者,说明在CMS患者中CK-MB的增加幅度大于CK的增加幅度。所以有理由推测CMS患者可能存在慢性心肌损伤。

在进行分析时,发现多因素分析中的独立危险因素回归系数与列线图中的得分没有表现出一致性,尤其是CK-MB/CK。尽管其回归系数不是最高的,但它在列线图中的得分却是最高的。这种差异主要归因于变量的分布特征。一方面,可能是CK-MB/CK的比值相对集中,因此即使是微小的变化也可能导致得分的显著增加,这可能会提高假阳性率。另一方面,也与CMS的诊断标准有关,CMS的诊断在很大程度上依靠症状和体征来做判断,在高原环境下CK-MB/CK变化与缺氧及运动密切相关,而缺氧和运动又与症状体征紧密联系,这种交互作用会影响到诊断的预测概率。在列线图中预测患病的概率最高不到90%,也说明即使CK-MB/CK的值很高时也不能再提高诊断准确率,从侧面反映了该诊断指标的敏感度高,特异度欠佳。但是这种探索是必要的,因为CMS的病理机制极其复杂,在探明其发病机理之前,监测和预警是很有意义的。

3.3 本研究的局限性

本研究在识别CMS危险因素和构建诊断模型方

面取得了进展,但仍存在局限性。首先,样本量相对有限,未能进行外部验证。为了提高模型的普适性和可靠性,未来的研究需要扩大样本范围,包括更多来自不同高原地区的不同人群。其次,本研究主要基于横断面数据,缺乏长期的纵向观察,无法明确危险因素与CMS之间的因果关系。因此,未来研究应考虑进行纵向队列研究,以理解这些因素在CMS发生过程中的动态变化。此外,虽然探讨了CK-MB/CK、高原居住时间和BMI对CMS的影响,但其他潜在危险因素(如遗传因素、心理状态)尚未充分考虑。未来研究应综合这些因素,构建更全面的诊断模型。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] LEON-VELARDE F, MAGGIORINI M, REEVES J T, *et al*. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases[J]. High Alt Med Biol, 2005, 6(2): 147-157. DOI: 10.1089/ham.2005.6.147.

[2] VILLAFUERTE F C, CORANTE N. Chronic mountain sickness: clinical aspects, etiology, management, and treatment[J]. High Alt Med Biol, 2016, 17(2): 61-69. DOI: 10.1089/ham.2016.0031.

[3] 李潇潇. 中国军队高原病人群水平影响因素分析及卫勤保障对策研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.
LI X X. Analysis of influencing factors on the level of plateau patients in China army and research on medical support countermeasures [D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2012.

[4] GARRIDO E, BOTELLA DE MAGLIA J, CASTILLO O. Acute, subacute and chronic mountain sickness[J]. Rev Clin Esp, 2021, 221(8): 481-490. DOI: 10.1016/j.rceng.2019.12.009.

[5] JIANG C H, CHEN J, LIU F Y, *et al*. Chronic mountain sickness in Chinese Han males who migrated to the Qinghai-Tibetan Plateau: application and evaluation of diagnostic criteria for chronic mountain sickness [J]. BMC Public Health, 2014, 14: 701. DOI: 10.1186/1471-2458-14-701.

[6] 马轶, 罗伟. 慢性高原病的最新治疗研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(35): 26, 46. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.35.016.
MA Y, LUO W. The latest treatment research progress of chronic altitude sickness[J]. Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med, 2020, 8(35): 26, 46. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.35.016.

[7] 崔建华, 张西洲, 王宏运, 等. 慢性高原病肝功能及血清酶的改变[J]. 临床军医杂志, 2006, 34(6): 677-678. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2006.06.006.
CUI J H, ZHANG X Z, WANG H Y, *et al*. Liver function and serum enzyme changes of chronic mountain sickness[J]. Clin J Med Off, 2006, 34(6): 677-678. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2006.06.006.

[8] MANGALESH S, DUDANI S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of the presence and severity of coronary artery disease [J]. Angiology, 2022, 73(10): 985-986. DOI: 10.1177/00033197221087783.

[9] 高钰琪, 黄缄. 炎症反应与高原病[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(3): 215-219. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201512076.
GAO Y Q, HUANG J. Inflammation and high altitude diseases[J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(3): 215-219. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201512076.

[10] 高志奇, 谢慎威, 何文娟, 等. 慢性高原病与血常规和血生化指标的相关性研究[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(8): 548-552. DOI: 10.13201/j. issn. 1004-2806.2023.08.004.
GAO Z Q, XIE S W, HE W J, *et al*. Study on correlation between chronic mountain sickness and blood routine and blood biochemical indexes[J]. J Clin Hematol, 2023, 36(8): 548-552. DOI: 10.13201/j. issn. 1004-2806.2023.08.004.

[11] 高亮, 闫勇力, 李彬, 等. 塔吉克族高原人群高尿酸血症与慢性高原病关系的探讨[J]. 中国应用生理学杂志, 2017, 33(6): 554-557. DOI: 10.12047/j. cjap. 5557.2017.131.
GAO L, YAN Y L, LI B, *et al*. Discussion on the relationship between hyperuricemia and chronic altitude sickness in Tajik plateau population [J]. Chin J Appl Physiol, 2017, 33(6): 554-557. DOI: 10.12047/j. cjap.5557.2017.131.

[12] PEI T, LI X X, TAO F S, *et al*. Burden of disease resulting from chronic mountain sickness among young Chinese male immigrants in Tibet[J]. BMC Public Health, 2012, 12: 401. DOI: 10.1186/1471-2458-12-401.

[13] CHEN Y H, TANG X Q, ZENG X, *et al*. Gastrointestinal syndrome encountered during a train voyage to high altitudes: a 14-day survey of 69 passengers in China[J]. Travel Med Infect Dis, 2024, 59: 102718. DOI: 10.1016/j.tmaid.2024.102718.

[14] NEGI P C, ASOTRA S, V R K, *et al*. Epidemiological study of chronic mountain sickness in natives of Spiti Valley in the Greater Himalayas[J]. High Alt Med Biol, 2013, 14(3): 220-229. DOI: 10.1089/ham.2012.1127.

[15] SAN MARTIN R, BRITO J, SIQUES P, *et al*. Obesity as a conditioning factor for high-altitude diseases [J]. Obes

Facts, 2017, 10(4): 363-372. DOI: 10.1159/000477461.

[16] PATRICIAN A, ANHOLM J D, AINSLIE P N. A narrative review of periodic breathing during sleep at high altitude: from acclimatizing lowlanders to adapted highlanders[J]. J Physiol, 2024, 602(21): 5435-5448. DOI: 10.1113/JP285427.

[17] LIU Y, TANG X L, NI Y, *et al*. Diagnostic value of the creatine kinase-MB/creatine kinase and neutrophil/lymphocyte ratios in acute myocardial infarction[J]. J Cardiothorac Surg, 2024, 19(1): 227. DOI: 10.1186/s13019-024-02740-9.

[18] RICHALET J P, HERMAND E, LHUISSIER F J. Cardiovascular physiology and pathophysiology at high altitude[J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21(2): 75-88. DOI: 10.1038/s41569-023-00924-9.

[19] LUCAS A, AO-IEONG E S Y, WILLIAMS A T, *et al*. Increased hemoglobin oxygen affinity with 5-hydroxymethylfurfural supports cardiac function during severe hypoxia[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1350. DOI: 10.3389/fphys.2019.01350.

[20] NAEIJE R. Physiological adaptation of the cardiovascular system to high altitude[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(6): 456-466. DOI: 10.1016/j.pcad.2010.03.004.

[21] HE S Y, HE S D, YANG Y X, *et al*. Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and myocardial injury in population exposed to high altitude[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 738817. DOI: 10.3389/fcvm.2021.738817.

[22] DOUTRELEAU S, ULLIEL-ROCHE M, HANCCO I, *et al*. Cardiac remodelling in the highest city in the world: effects of altitude and chronic mountain sickness[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(17): 2154-2162. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac166.

[23] YUAN Z M, ZOU Y W, LIU X X, *et al*. Longitudinal study on blood and biochemical indexes of Tibetan and Han in high altitude area[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1282051. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1282051.

[24] CARETTI A, BIANCIARDI P, MARINI M, *et al*. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis and right ventricle hypertrophy in hypoxic hearts[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(39): 6873-6879. DOI: 10.2174/138161281939131127114218.

[25] ZERVOU S, WHITTINGTON H J, OSTROWSKI P J, *et al*. Increasing creatine kinase activity protects against hypoxia/reoxygenation injury but not against anthracycline toxicity *in vitro*[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0182994. DOI: 10.1371/journal.pone.0182994.

(收稿:2024-07-01;修回:2024-08-21)

(编辑 栾 嘉)