

· 研究报告 ·

超重可能是急性高山病的危险因素:一项 Meta 分析

熊娟, 鹿辉, 王荣, 贾正平 (兰州总医院药剂科, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] **目的** 超重也许是急性高山病 (acute mountain sickness, AMS) 的危险因素, 但仍存在很多争议。因此, 进行 Meta 分析研究超重在 AMS 发生中的作用。**方法** 利用电子数据库系统检索研究超重与 AMS 相关性的文献 (截至 2018 年 2 月 28 日)。利用 Mantel-Haenszel 随机效应模型进行数据整合。纳入文献的异质性由 I^2 的值表示。以 $P < 0.05$ 为具有显著性差异。用 Revman 5.0 软件处理和分析数据, 结果以 95% 置信区间森林图的形式表示。**结果** 纳入研究的 566 名超重志愿者中有 300 名患 AMS (53%), 而 1 006 名非超重志愿者中只有 338 名患 AMS (34%), 超重志愿者患 AMS 的危险比率 (risk ratio, RR) 为 2.02 (95% CI 1.08~3.76, $Z=2.21$, $P=0.03$)。结果表明超重是 AMS 发生的一项危险因素。**结论** 虽然需要进一步深入的研究来确认超重在 AMS 发生中的作用, 但根据有限的研究提示, 超重也许是 AMS 发生的危险因素。因此, 超重个体在进入高海拔地区前, 应当做好充分的预防措施来避免 AMS 的发生。

[关键词] 超重; 急性高山病; 荟萃分析

[中图分类号] R329 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0433-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.011

Overweight might be a risk factor of acute mountain sickness: a Meta-analysis

XIONG Juan, LU Hui, WANG Rong, JIA Zhengping (Department of Pharmacy, Lanzhou General Hospital, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective** Overweight might be a risk factor of acute mountain sickness (AMS) but its efficacy on developing AMS remained controversial. To study the role of overweight in AMS by a Meta-analysis. **Methods** A comprehensive literature search (last update, February 28th 2018) was carried out by searching electronic databases for full texts of studies which compared incidence of AMS in overweight with non-overweight individuals. The primary outcome measure for this meta-analysis was the incidence of AMS. Mantel-Haenszel random effect model was used to aggregate data. Heterogeneity of included trials was interpreted by I^2 values. A α level of 0.05 was used as the level of significance. The results were reported in a forest plot with 95% CI. Revman 5.0 software provided by the Cochrane Collaboration was used for data processing and analysis. **Results** AMS occurred in 300 of 566 (53%) in overweight individuals and in 338 of 1 006 (34%) in non-overweight individuals. Compared with non-overweight individuals and independent of the baseline risk ratio (RR), the combined RR of developing AMS in overweight individuals was 2.02 (95% CI 1.08 to 3.76, $Z=2.21$, $P=0.03$). It was suggested that obese was a risk factor for developing AMS. The five included studies had high heterogeneity ($I^2=94\%$). **Conclusion** Although further in-depth studies were needed to confirm the function of overweight in the development of AMS, according to a limited number of studies, overweight might be a risk factor of AMS. Therefore, overweight individuals should be provided adequate prophylaxis against AMS before ascent to high altitude.

[Key words] overweight; acute mountain sickness; Meta-analysis

[基金项目] 全军后勤科研项目 (CWH17J012); 国家自然科学基金资助 (81401552)

[作者简介] 熊娟, 硕士, 研究方向: 急性高山病的病理生理机制研究, Email: xj346671583@163.com

[通讯作者] 贾正平, 教授, 主任药师, 研究方向: 高原药理学及分子药理学和急性高原病的防治, Tel: (0931) 8994675, Email: jiazhengpinglzzzy@163.com

1 前言

平原人群快速进入 2 500 m 以上高海拔地区时, 很容易发生急性高山病 (acute mountain sickness, AMS)。AMS 是以头痛为主要症状, 并伴随恶心、疲劳、眩晕、失眠等一系列症状的自限性疾病^[1]。进入高海拔地区的速度、暴露于高海拔地区的时间、最终暴露的海拔高度, 以及个体对 AMS 的敏感度是诱发 AMS 的 4 项主要危险因素^[2, 3]。其

他危险因素,如长期居住的海拔高度、年龄、性别和超重等,也会影响AMS的发生率^[2,4,5]。超重是否是AMS发生的危险因素目前还没有定论。一方面,有许多研究提示超重是AMS发病的1项危险因素^[6-10];然而,也有很多研究提示超重和AMS发病率之间并不存在显著相关性^[2,11,12]。虽然很有必要系统地综述分析超重在AMS发生中的作用,但是目前较高质量的相关综述还比较匮乏。因此,笔者系统检索相关文献并综述超重在AMS发生中的作用。

2 方法

笔者按照PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)原则进行本次荟萃(Meta)分析。

2.1 数据库和检索策略

利用PubMed, Web of Science, Scopus和Cochrane Library等电子数据库综合检索比较超重和非超重个体AMS发病率的相关研究(截至2018年2月28日)。检索关键词为:obese, obesity, overweight, risk factor, high altitude illness和acute mountain sickness。

2.2 文献选择

一人审阅检索到文献的摘要以判定该文献的研究内容是否与综述主题相关,并由另一人进行检查。文献纳入标准为:①以健康18~60岁人群为对象的对照研究;②AMS被明确定义并利用打分系统进行量化;③超重通过体重指数(BMI)或身体脂肪比例来明确定义;④明确志愿者数量及AMS的发病率;⑤志愿者进入高海拔地区是通过徒步攀登或运输,或者在低压氧舱中进行模拟。排除标准为:①跟目前研究主题不相关;②没有明确AMS发病率;③没有指明超重志愿者数量或所占比例;④含有怀孕志愿者;⑤在进入高海拔地区前,志愿者具有AMS相似症状。来自摘要或者信件的数据不在分析的范围之内。

2.3 数据提取

本分析纳入的研究采用路易斯湖评分标准(Lake Louise Criteria, LLC)进行AMS的诊断。LLC得分 ≥ 3 并包含头痛症状的可诊断为AMS。笔者也纳入了1篇采用AMS-score诊断系统的研究,进入高原时AMS-score得分 ≥ 2 时诊断为AMS。纳入的研究利用BMI定义超重,并规定 $BMI > 24 \text{ kg/m}^2$ 为超重。当研究在不同的时间点研究AMS时,笔者提取超重者和非超重者AMS发病

率最高时间点的数据。

2.4 方法学质量评价

潜在相关的研究由所有作者分别独立阅读。纳入研究的质量由2名作者独立评价。他们根据Cochrane Collaboration提供的评价偏倚风险的指南进行评价。所有的研究都进行了顺序随机(random sequence generation),隐藏分配(allocation concealment),盲法参与(blinding of participants),非完整数据(incomplete outcome data),选择性报道结果(selective outcome reporting),和其他偏倚自由度(free from other biases)等方面的评价。用"adequate"表示低风险,用"inadequate"表示高风险,"unclear"表示文献没有涉及。

2.5 结果评价

本次Meta分析的首要结果是AMS的发病率。没有明确评价AMS发病率的研究被排除出本次Meta分析。

2.6 统计分析

笔者利用Mantel-Haenszel随机效应模型进行数据整合。利用Cochrane Q和 I^2 统计分析进行纳入文献的异质性分析。纳入文献的异质性由 I^2 的值表示。当 I^2 值 $< 30\%$ 时被定义为低度异质性; $I^2 < 60\%$ 时被认为是中度异质性; $I^2 \geq 60\%$ 时被认为是高度异质性^[13]。 $P < 0.05$ 被定义为显著性差异。结果以95%置信区间森林图的形式表示。Revman 5.0软件被用于数据的处理和分析。

3 结果

3.1 检索结果和纳入研究的特点

搜索策略及结果见图1。笔者检索到451篇文章,其中的4篇前瞻性研究和1篇回顾性研究被纳入Meta分析^[14-16]。这些文献被纳入是因为其符合纳入标准且所有的研究均利用非超重者为对照,研究超重者AMS的发病率。纳入的文献发表于1989—2014年之间。1572名志愿者被纳入了研究,

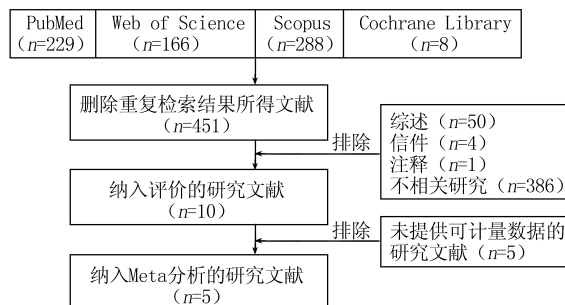


图1 文献检索、评审、筛选流程

其中566名是超重者,1006名是非超重者。纳入的5项研究利用LLC或者AMS-score标准进行AMS的诊断。纳入研究的特征见表1。

纳入的5篇研究,受试者进入高海拔地区的方法是不同的。Hirata研究的上升方法是乘飞机从海拔500 m到海拔3650 m地区并停留3 d;然后上升到海拔3900 m地区停留1 d;再继续上升到海拔4300 m地区停留5 d^[7]。Hsu的研究将研究对象分为两组,一组在3 d的时间内从海拔2370 m地区攀登到海拔3350 m地区,另一组在4 d内从海拔2850 m地区攀登到3350 m地区^[17]。Wang的研究的攀登方案是从海拔2600 m地区攀登到海拔

3952 m地区^[18]。在Wu的研究中,受试者利用2 d时间乘火车到达海拔2261 m的地区,并停留2 d。然后受试者继续乘火车到达海拔2808 m的地区,并停留3 d,最后他们乘汽车分别到达海拔4905、4505和4292 m的目的地^[9]。Ge等的研究是在模拟氧舱中开展的。受试者在模拟海拔高度3658 m的条件下停留1 d^[6]。

纳入的5篇研究其诊断AMS的标准也不尽相同。只有1篇文献利用LLC \geq 4作为评判AMS的标准^[6],然而另一篇较早的研究利用AMS-score \geq 2作为诊断AMS的标准^[7]。其他纳入研究的3篇文献以LLC \geq 3并合并头痛作为诊断AMS的标准。

表1 纳入本次Meta分析的研究特点

文献	超重评价指标	AMS评价指标	研究类型	上升模式	最高驻留海拔	暴露时间
[6]	BMI \geq 30 kg/m ² 或者身体脂肪比例 \geq 30%	LLS \geq 4	前瞻性研究	模拟氧舱	模拟海拔3658 m	在模拟海拔3658 m的条件下驻留1 d
[7]	BMI $>$ 24 kg/m ²	AMS-score \geq 2	前瞻性研究	汽车运输	4300 m	拉萨(3650 m)停留3 d;日喀则(3900 m)停留1 d;最后在定日县(4300 m)停留5 d
[17]	BMI $>$ 24 kg/m ²	LLS \geq 3(伴随头痛)	前瞻性研究	徒步	3350 m	快速上升(3 d)和缓慢上升(4 d)
[18]	BMI $>$ 24 kg/m ²	LLS \geq 3(伴随头痛)	前瞻性研究	徒步	3952 m	先乘坐汽车到达塔塔加(2600 m)进行修整,第2天到达第2宿营点(3402 m),第3天到达峰顶(3952 m)
[9]	BMI $>$ 25 kg/m ²	LLS \geq 3(伴随头痛)	回顾性研究	汽车运输	4905 m(封侯山), 4505 m(可可西里), 4292 m(当乡)	乘火车2 d到达西宁(2261 m),停留2 d,然后乘火车到达格尔木(2808 m),停留3 d,最后乘汽车到达目的地:4905 m(封侯山), 4505 m(可可西里), 4292 m(当乡)

3.2 纳入文献的研究方法质量

根据质量评价标准,纳入的5篇文献总体来说质量不佳。纳入研究的文献在顺序随机、隐藏分配、盲法参与、非完整数据、选择性报道结果和其他偏倚自由度等方面均没有提及。因此,应当谨慎解读本次分析的结果,以免纳入文献的研究质量较差,降低了Meta分析结果的可靠性。

3.3 比较超重者和非超重者的AMS发病率

566名超重志愿者中300名患AMS(53%),而1006名非超重志愿者中只有338名患AMS(34%),超重志愿者患AMS的危险比率(RR)为2.02(95% CI 1.08~3.76, Z=2.21, P=0.03),见图2。结果表明超重是AMS发生的一项危险因素。

3.4 异质性分析

如图2所示,纳入的5篇研究具有较高的异质性(I²=94%)。当移除Wang的研究后,I²值由94%降至44%,剩余的4项研究具有中度异质性。

合并超重个体中AMS发生的RR值为2.54(95% CI 1.83~3.53, Z=5.61, P<0.00001)。当移除Wang和Wu的两项研究时,I²值降至13%,剩余的3项研究具有较低的异质性。合并超重个体中AMS发生的RR值为2.13(95% CI 1.43~3.17, Z=3.71, P=0.0002)。说明Wang和Wu的两项研究是造成高异质性的原因。值得引起注意的是,即使移除Wang和Wu这两项研究,超重仍是AMS发生的危险因素。

3.5 发表偏倚

本次Meta分析中只纳入了5篇研究,因此无法进行准确的发表偏倚评价。本次Meta分析的结果也应当谨慎的解释,以免存在发表偏倚的情况。

4 讨论

在本次Meta分析中,笔者纳入的5篇研究提示超重可能是AMS发生的危险因素,其RR值为

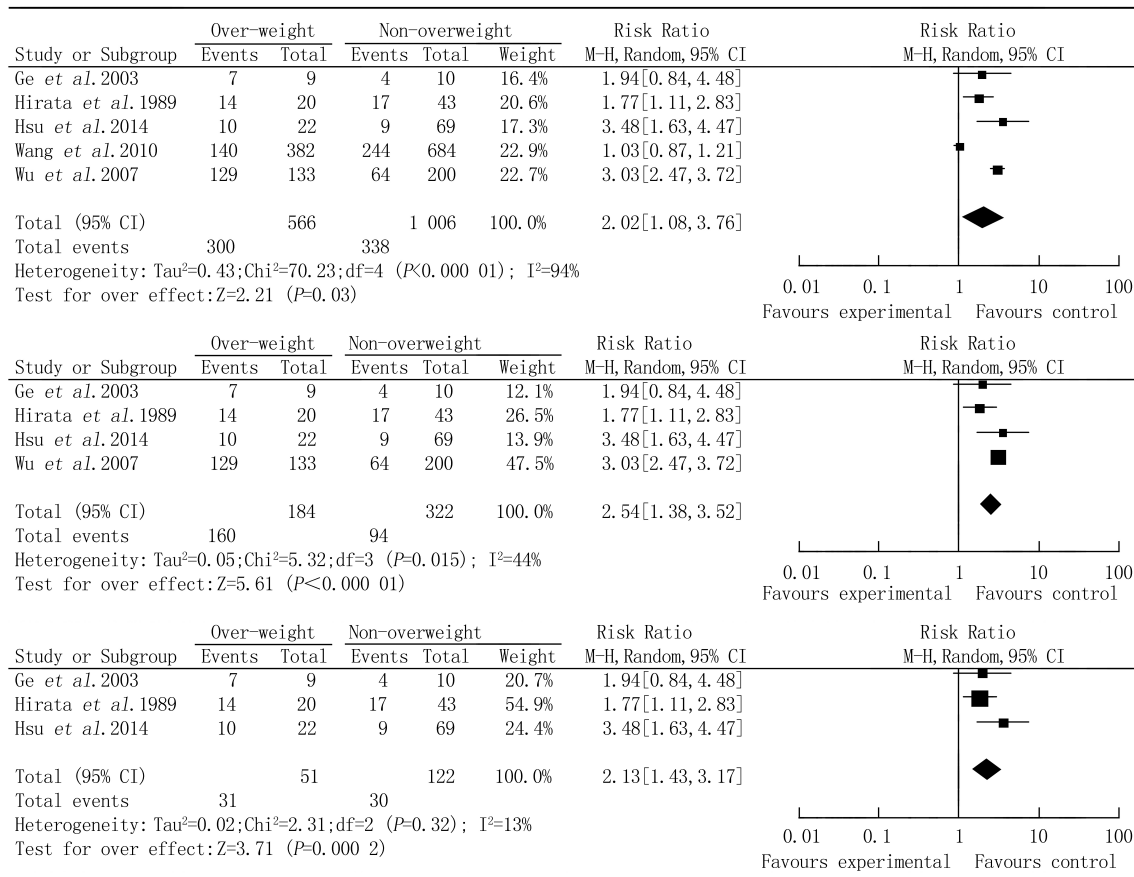


图 2 纳入研究中超重者与非超重者 AMS 发生率的森林图

2.02(图 2)。然而,此项 Meta 分析仅纳入了 5 项研究,且纳入的 5 篇研究具有较高的异质性和存在实验设计的问题,这无疑会削弱此项 Meta 分析的结论。因此,本次 Meta 分析结果应当谨慎解读。

Schneider 和 Wagner 的 2 项前瞻性研究及 McDevitt 的回顾性研究因没有指明超重志愿者数量或在所有受试者中所占比例而被排除出本研究。Schneider 和 Wagner 的研究均认为 BMI 的数值与 AMS 的发生率没有显著的相关性^[2,12]。而 McDevitt 的研究认为超重也许是 AMS 发生的危险因素(OR 1.156; 95% CI 1.043~1.281; P=0.006)^[8]。Yang 的前瞻性研究因仅表明各研究组 LLC 计分的

数值,但没有明确 AMS 在各研究组中的发病率而被排除出本研究。这项研究表明肥胖是 AMS 的危险因素。其结果表明暴露于高海拔 12 h 和 24 h 后,肥胖组 LLC 分值(AMS 的症状的严重程度)显著高于对照组[12 h: (1.9±1.1) vs (1.2±0.9), P=0.000 1; 24 h: (4.3±2.5) vs (2.8±2.3), P=0.000 5]^[10]。Gaillard 的回顾性研究因未提及超重的评判标准及没有指明超重志愿者数量而被排除出本研究。这项研究^[11]认为 AMS 的发生率与 BMI 数值没有显著相关性。综上所述,在排除的 5 篇与本 Meta 分析主题紧密联系的研究中,2 篇回顾性研究^[8,10]认为超重是 AMS 的危险因素(表 2)。

表 2 未纳入 Meta 分析的相关研究特点

文献	超重评价指标	AMS 评价指标	研究类型	上升模式	最高驻留海拔	暴露时间	超重是否是危险因素
[8]	BMI>24 kg/m ²	LLS≥3, LLS≥5, 且 AMS-score>0.7	回顾性研究	徒步	5 416 m	海拔 3 500 m 停留 2 晚, 随后攀登到 Thorong-La (5 416 m) 停留 2 晚	是
[10]	BMI≥28 kg/m ²	NA	前瞻性研究	未提及	3 658 m	海拔 3 658 m 停留 24 h	是
[11]	未提及	AMS-score>0.7	回顾性研究	徒步	5 416 m	海拔超过 2 500, 停留 11 d	否
[2]	BMI>24 kg/m ²	AMS-score>0.7	前瞻性研究	徒步	4 559 m	海拔 4 559 m 的宿营地过夜	否
[12]	BMI≥30 kg/m ²	LLS≥3	前瞻性研究	徒步	4 419 m	利用 1~3 d 攀登 Mount Whitney (4 419 m)	否

相反,另外1篇回顾性研究^[2]和2篇前瞻性研究^[11,12]没有发现超重和AMS之间的显著关联(表2)。因此,当对此项Meta分析结果进行解读时,也应适当考虑这些研究的结论。

本次Meta分析纳入的5篇研究具有较高的异质性,分析发现是由Wang和Wu的2项研究造成的。这2项研究与其他3项研究相比,在攀登路径方面具有很多的差异(起始和停留的海拔高度及停留高海拔的时间),另外,前者的样本量也较大。Wu的研究是回顾性研究,而其他研究是前瞻性的。这些也许是导致异质性较高的原因。

本次Meta分析具有几项明显的不足。首先,缺乏高质量的研究。未来需要更多高质量的研究来确认超重在AMS发展中的作用。其次,纳入的5项研究具有十分不同的上升方式。以后的研究应当统一攀登的方法以避免上升速度和体力消耗造成的AMS发生率的差异。最后,虽然纳入研究只包括利用4档打分系统清晰定义并诊断AMS,然而利用4档评分诊断AMS具有一定的主观倾向。

总之,本次Meta分析结果提示超重对于AMS的发生可能具有负面影响。虽然需要进一步的研究来确认超重在AMS发展中的作用,然而基于目前有限的研究,超重似乎是AMS发生的危险因素。因此,超重个体在进入高海拔地区时需要做好充分准备来预防AMS的发生。

【参考文献】

[1] BARTSCH P, SWENSON ER. Clinical practice: acute high-altitude illnesses [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24):2294-2302.

[2] SCHNEIDER M, BERNASCH D, WEYMANN J, *et al.* Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2002, 34(12):1886-1891.

[3] FIORE DC, HALL S, SHOJA P. Altitude illness: risk factors, prevention, presentation, and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2010, 82(9):1103-1110.

[4] KAYSER B, VERGES S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies [J]. *Obes Rev*, 2013, 14(7):579-592.

[5] ROACH RC, HOUSTON CS, HONIGMAN B, *et al.* How well do older persons tolerate moderate altitude [J]. *West J Med*, 1995, 162(1):32-36.

[6] RI-LI G, CHASE PJ, WITKOWSKI S, *et al.* Obesity: associations with acute mountain sickness [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(4):253-257.

[7] HIRATA K, MASUYAMA S, SAITO A. Obesity as risk factor for acute mountain sickness [J]. *Lancet*, 1989, 2(8670):1040-1041.

[8] MCDEVITT M, MCINTOSH SE, RODWAY G, *et al.* Risk determinants of acute mountain sickness in trekkers in the Nepali Himalaya: a 24-year follow-up [J]. *Wilderness Environ Med*, 2014, 25(2):152-159.

[9] WU TY, DING SQ, LIU JL, *et al.* Who should not go high: chronic disease and work at altitude during construction of the Qinghai-Tibet railroad [J]. *High Alt Med Biol*, 2007, 8(2):88-107.

[10] YANG B, SUN ZJ, CAO F, *et al.* Obesity is a risk factor for acute mountain sickness: a prospective study in Tibet railway construction workers on Tibetan plateau [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(1):119-122.

[11] GAILLARD S, DELLASANTA P, LOUTAN L, *et al.* Awareness, prevalence, medication use, and risk factors of acute mountain sickness in tourists trekking around the Annapurnas in Nepal: a 12-year follow-up [J]. *High Alt Med Biol*, 2004, 5(4):410-419.

[12] WAGNER DR, FARGO JD, PARKER D, *et al.* Variables contributing to acute mountain sickness on the summit of Mt Whitney [J]. *Wilderness Environ Med*, 2006, 17(4):221-228.

[13] HIGGINS JP, THOMPSON SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. *Stat Med*, 2002, 21(11):1539-1558.

[14] GERTSCH JH, LIPMAN GS, HOLCK PS, *et al.* Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of acetazolamide versus ibuprofen for prophylaxis against high altitude headache: the Headache Evaluation at Altitude Trial (HEAT) [J]. *Wilderness Environ Med*, 2010, 21(3):236-243.

[15] GERTSCH JH, CORBETT B, HOLCK PS, *et al.* Altitude sickness in climbers and efficacy of NSAIDs trial (ASCENT): randomized, controlled trial of ibuprofen versus placebo for prevention of altitude illness [J]. *Wilderness Environ Med*, 2012, 23(4):307-315.

[16] LIPMAN GS, KANAAN NC, HOLCK PS, *et al.* Ibuprofen prevents altitude illness: a randomized controlled trial for prevention of altitude illness with nonsteroidal anti-inflammatories [J]. *Ann Emerg Med*, 2012, 59(6):484-490.

[17] HSU TY, WENG YM, CHIU YH, *et al.* Rate of ascent and acute mountain sickness at high altitude [J]. *Clin J Sport Med*, 2015, 25(2):95-104.

[18] WANG SH, CHEN YC, KAO WF, *et al.* Epidemiology of acute mountain sickness on Jade Mountain, Taiwan: an annual prospective observational study [J]. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(1):43-49.

【收稿日期】 2018-03-20 【修回日期】 2018-07-03
【本文编辑】 李睿旻