



نقش عوامل مشتق از سلول‌های اندوتلیال در بروز کوه‌گرفتگی حاد

بیان فیاضی^۱، وحید تادیبی^{۲*}، ناصر بهپور^۲، مهدی هدایتی^۴

۱- دانشگاه رازی - دانشکده علوم ورزشی - گروه فیزیولوژی ورزشی - دانشجوی دکتری.

۲- دانشگاه رازی - دانشکده علوم ورزشی - گروه فیزیولوژی ورزشی - دانشیار.

۳- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - دانشکده علوم پزشکی - گروه بیوشیمی - دانشیار.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۶/۱، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۰/۴

چکیده

مقدمه: کوه‌گرفتگی حاد که ناشی از صعود سریع به ارتفاعات می‌باشد دارای شرایط پاتوفیزیولوژیکی پیچیده است. بنابراین، در این مطالعه به بررسی نقش عامل‌های مشتق از سلول‌های اندوتلیال در بروز کوه‌گرفتگی حاد پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: ۲۱ فرد سالم با میانگین سنی $31/7 \pm 8/5$ سال در این مطالعه شرکت کردند. نمونه‌گیری خون به‌صورت ناشتا در سطح دریا، ۱ و ۲۴ ساعت بعد از صعود، از سیاهرگ بازویی آزمودنی‌ها گرفته شد و سپس میزان VEGF و اندوتلین-۱ به‌روش الایزا مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. همچنین، میزان کوه‌گرفتگی حاد توسط پرسشنامه لیک لوتیس در ۶ ساعت پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: ۱۱ نفر از آزمودنی‌ها در ۶ ساعت پس از قرارگرفتن در معرض ارتفاع، دچار کوه‌گرفتگی حاد شدند. میزان VEGF و اندوتلین-۱ در سطح دریا در افراد مقاوم به AMS نسبت به افراد حساس به AMS بیشتر بود ($P \leq 0/05$). میزان VEGF و اندوتلین-۱ در گروه مقاوم و حساس به AMS در ۱ و ۲۴ ساعت پس از قرارگرفتن در معرض ارتفاع به‌طور معناداری افزایش پیدا کرد ($P \leq 0/05$). همچنین میزان VEGF و اندوتلین-۱، در حالت پایه و در ۱ و ۲۴ ساعت پس از قرارگرفتن در معرض ارتفاع در افراد مقاوم به AMS نسبت به افراد حساس به AMS بیشتر بود ($P \leq 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که پاسخ این پروتئین‌ها پس از قرارگرفتن در معرض ارتفاع در افراد مقاوم به AMS نسبت به افراد حساس به AMS بیشتر است و حساسیت به AMS ممکن است با پاسخ کمتر VEGF و اندوتلین-۱ مرتبط باشد.

واژه‌های کلیدی: کوه‌گرفتگی حاد، عامل رشد اندوتلیال عروق، اندوتلین-۱.

*نویسنده مسئول: کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده علوم ورزشی، تلفن: ۰۸۳۳۴۲۷۹۲۶۵، نامبر: ۰۸۳۳۴۲۷۴۵۸۵، Email: vahidtdibi@razi.ac.ir

ارجاع: فیاضی بیان، تادیبی وحید، بهپور ناصر، هدایتی مهدی. نقش عوامل مشتق از سلول‌های اندوتلیال در بروز کوه‌گرفتگی حاد. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۶؛ ۱۲(۳): ۱۷-۲۴.

مقدمه

امروزه گرایش صعود به ارتفاعات جهت انجام فعالیت‌های ورزشی روز به روز در حال افزایش است. متأسفانه با افزایش صعود به ارتفاعات و عدم آگاهی از بیماری‌های ناشی از ارتفاع، ناراحتی کوه‌گرفتنی حاد (AMS: Acute Mountain Sickness)، ادم مغزی و ادم ریوی در ارتفاع نیز شیوع بیشتری یافته است (۱ و ۲). کوه‌گرفتنی حاد مهمترین و شایع‌ترین اختلال فیزیولوژیکی است که در ارتفاع روی می‌دهد. AMS پس از صعود سریع به ارتفاعات بالای ۲۵۰۰ بر روز می‌یابد و مطالعات قبلی مهمترین عامل بروز AMS را کاهش فشار اکسیژن می‌دانند (۳).

AMS معمولاً با علائمی مانند سردرد، اختلالات معده و روده، مختل شدن خواب، ضعف، اختلالات متابولیکی و کاهش اشتها تشخیص داده می‌شود (۴). این علائم ۲ تا ۳ ساعت پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع بروز می‌یابند. در همین راستا، نشان داده شده است که عدم درمان به موقع AMS موجب ادم ریوی و ادم مغزی می‌شود و ادامه این شرایط می‌تواند، موجب مرگ شود (۵ و ۶). بعضی از افراد نسبت به بروز AMS حساسیت بیشتری نسبت به دیگران دارند. شناخت افراد حساس به AMS می‌تواند، روشی سودمند جهت جلوگیری از آسیب‌های کشنده بعدی باشد. استراتژی دقیقی جهت پیش‌بینی AMS هنوز مشخص نیست (۷). در بعضی از مطالعات از امتیاز لیک لوئیس (LLS: Lake Louise Score) (۸) و میزان اشباع اکسیژن خون شریانی (۹) به‌عنوان روش‌های استاندارد جهت پیش‌بینی به میزان حساسیت ابتلا به AMS نام برده شده است.

همان‌گونه که دستگاه تنفسی در ارتفاع تحت فشار شدیدی قرار می‌گیرد، دستگاه قلبی-عروقی نیز تغییراتی را جهت جبران کاهش فشار سهمی اکسیژن که همراه با افزایش ارتفاع به‌وجود می‌آید، متحمل می‌شود. یکی از عمده‌ترین این سازگاری‌ها، تغییراتی است که توسط سلول‌های اندوتلیال اعمال می‌شود (۱۰). آسیب‌های مکانیکی و یا التهاب ناشی از هایپوکسی ممکن است موجب اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال هنگام بروز کوه‌گرفتنی حاد و ادم مغزی و ریوی می‌شود. در همین راستا گریسوم و همکاران نشان دادند که افزایش فعالیت و آسیب سلول‌های اندوتلیال پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع یکی از اجزاء مهم بیماری‌های ناشی از ارتفاع می‌باشد (۵).

افزایش فعالیت سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به محرک‌های فیزیکی و هومورال روی می‌دهد و ممکن است در ادم ریوی در نتیجه آسیب مکانیکی به عروق ریوی و یا تولید موضعی شاخص‌های التهابی اتفاق بیافتد. افزایش نفوذپذیری عروق یکی از مهمترین تغییرات سلول‌های اندوتلیال می‌باشد که پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع روی می‌دهد. مکانیسم دقیق مولکولی افزایش نفوذپذیری عروق تحت

شرایط هایپوکسی هنوز مشخص نیست. هولتگرن و همکاران پیشنهاد داده‌اند که انقباض غیر یکسان عروق ریوی تحت شرایط هایپوکسی منجر به به‌کارگیری بیش از حد بخشی از شبکه عروق خونی شده و این در نهایت موجب آسیب مکانیکی سلول‌های اندوتلیال و افزایش نفوذپذیری عروق ناشی از فشار برشی ایجاد شده توسط فشار خون افزایش یافته می‌شود (۱۱-۱۳). همچنین افزایش التهاب ناشی از کمبود اکسیژن نیز موجب افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود.

باتوجه به تحقیقات انجام شده، عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) مهمترین میتوزن مخصوص سلول‌های اندوتلیال است که موجب نفوذپذیری عروق و تکامل شبکه خون‌رسانی می‌گردد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند VEGF و گیرنده‌های آن در پاسخ به هایپوکسی در سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد (۱۴). VEGF یک پروتئین ترشحی با حجم مولکولی ۴۵ دالتون است که عمدتاً توسط سلول‌های اندوتلیال، عضله صاف، پلاکت‌ها و تیموس ترشح می‌شود. اگرچه عواملی همانند هورمون رشد، استروژن و NO، VEGF را کنترل می‌کنند؛ اما، هایپوکسی مهمترین عامل تنظیم‌کننده VEGF می‌باشد (۱۰ و ۱۵). هایپوکسیدر ارگان‌های زیادی باعث افزایش بیان ژنی VEGF و محتوای پروتئین می‌شود. جالب است که ایسکمی باعث افزایش ترشح مغزی و مواد پروتئینی حاوی VEGF و گیرنده‌ها در مدل‌های حیوانی می‌شود (۱۶). در تومورهای مغزی، ترشح VEGF موازی با درجه ادم اطراف آنها می‌باشد. بنابراین، این احتمال وجود دارد که VEGF نقش کلیدی در بروز AMS ایفا کند.

از طرفی، اندوتلین که در سال ۱۹۸۵ کشف گردید، عامل منقبض‌کننده عروقی است که از اندوتلیوم آزاد می‌شود و محل اصلی سنتز آن در بیشتر سلول‌های اندوتلیال است. انواع اندوتلین شامل ۱، ۲، ۳ می‌باشد. همگی دارای ۲۱ اسیدآمینو بوده و فقط در چند نوع اسیدآمینو، با هم اختلاف دارند که در میان آنها اندوتلین-۱ نسبت به بقیه از غلظت بالاتری برخوردار است. اندوتلین-۱ (ET-1) که به‌وسیله سلول‌های اندوتلیال عروقی در پاسخ به آسیب یا افزایش فعالیت سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود، قوی‌ترین تنگ‌کننده عروقی شناخته شده است و اثر انقباضی آن ده برابر بیشتر از آنژیوتانسین-۲، وازوپرسین و نوروپیتید Y می‌باشد (۱۷). این ماده به‌واسطه دو نوع گیرنده که در غشای سلول قرار دارند، گیرنده نوع A (ETA) و گیرنده B (ETB) اثر خود را اعمال می‌کند. همچنین، ET-1 یک عامل پیش‌التهابی می‌باشد و موجب آزاد شدن IL-6 و افزایش بیان مولکول‌های چسبان می‌شود (۱۸). در همین راستا نشان داده شده است که ET-1 موجب افزایش نفوذپذیری عروق و ادم مغزی تحت شرایط هایپوکسی می‌شود. این نتایج احتمال نقش ET-1 را در AMS نشان می‌دهد.

اقامت در ارتفاع، نمونه‌گیری مرحله سوم در حالت ناشتا در ساعت ۹ صبح انجام شد. بعد از نمونه‌گیری سوم، تکمیل پرسشنامه در روز بعد از اقامت در ارتفاع ۳۵۵۰ متری، آزمودنی‌ها توسط تله کابین به تهران انتقال داده شدند. لازم به ذکر است که تغذیه همه آزمودنی‌ها در روز صعود تا روز بعد یکسان بود. ویژگی‌های آزمودنی‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

متغیر	AMS	NO-AMS
تعداد	n=۱۱	n=۱۰
سن (years)	۳۶/۹±۱/۶۹	۳۶/۵±۱/۵۸
وزن (kg)	۷۰/۵۵±۳/۹۵	۶۷/۶۵±۲/۲۱
قد (m)	۱/۷۵±۰/۰۳	۱/۷۲±۰/۰۲۸
BMI (kg/m ²)	۲۳/۱±۱/۰۴	۲۳/۴±۱/۰۹

داده‌ها به صورت Mean±SED گزارش شده است.

غلظت سرم Endothelin-1 (pg/MI) با استفاده از کیت الایزا (Human Endothelin 1, (ET-1), ELISA, ZellBio GmbH, Ulm, Germany, Intraassay CV% : 5/3 and Sensitivity: 1 ng/l) و غلظت سرم VEGF با استفاده از کیت الایزا (Human Vascular Endothelial cell Growth Factor (VEGF), ELISA, ZellBio GmbH, Ulm, Germany, Intraassay CV%: 4/3 and Sensitivity: 10ng/l) اندازه‌گیری قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS صورت گرفت. طبیعی بودن داده‌ها توسط آزمون Shaprio-wilk مورد تأیید قرار گرفت. برای مقایسه سطح عامل‌های موردنظر در سطح دریا از آزمون T مستقل استفاده شد. برای ارزیابی تفاوت بین گروهی در سه مرحله قبل، ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع از تحلیل آماری اندازه‌گیری مکرر (Repeated measure) با عامل بین گروهی LLS استفاده شد. همچنین برای نشان دادن تغییرات درون گروهی از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. برای تعیین محل اختلاف از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. همچنین از ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی رابطه بین متغیرها استفاده شد. سطح معناداری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که از ۲۱ نفر شرکت‌کننده، ۱۱ نفر آنها مبتلابه AMS شدند (۵۲٪ شرکت‌کنندگان) و در گروه افراد حساس به AMS قرار گرفتند و مابقی آزمودنی‌ها در گروه افراد مقاوم به AMS (NO-AMS) قرار گرفتند. در جدول ۱ مشخصات آنتروپومتریکی دو گروه نشان داده شده است. رایج‌ترین اختلالات گزارش شده توسط آزمودنی‌ها به ترتیب اختلال در خواب (۷۲٪)، سردرد (۶۶٪)، اختلالات معده روده‌ای (۳۴٪)، خستگی (۲۰٪) و سرگیجه (۱۳٪) بود.

بنابراین، باتوجه به موارد ذکر شده در بالا، ما در این پژوهش برای اولین بار به ارزیابی میزان تغییرات VEGF و ET-1 در افراد حساس و مقاوم به AMS در سطح دریا و همچنین پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع پرداختیم.

مواد و روش‌ها

بدین منظور ۲۱ فرد سالم (عدم ابتلا به بیماری یا ناراحتی‌های حاد یا مزمن) با میانگین سنی $31/7 \pm 1/5$ و شاخص توده بدنی $23/5 \pm 3/1$ به‌طور داوطلبانه در این مطالعه شرکت کردند. کلیه آزمودنی‌ها سابقه مصرف سیگار نداشتند؛ به‌طوری‌که، قبل از شروع طرح پژوهشی توسط پزشک معاینه شده و سلامت جسمی آنها مخصوصاً سلامت قلبی-عروقی (ارزیابی ضربان قلب و فشارخون) مورد تأیید قرار گرفت. لازم به ذکر است که در طول بررسی‌ها کلیه آزمودنی‌ها هیچ نوع دارویی را مصرف نمی‌کردند. کلیه آزمودنی‌ها ساکن شهر تهران بودند (ارتفاع از سطح دریا به‌طور میانگین ۱۱۹۰ متر) و سابقه صعود به ارتفاع بیش از ۳۰۰۰ متر را در طی ۱ ماه قبل از شروع مطالعه را نداشتند. قبل از شروع مطالعه، کلیه داوطلبین رضایت‌نامه را کامل نموده و پروتکل تحقیق مورد تأیید دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه قرار گرفت (کد کمیته اخلاق KUMS.REC.1396.255).

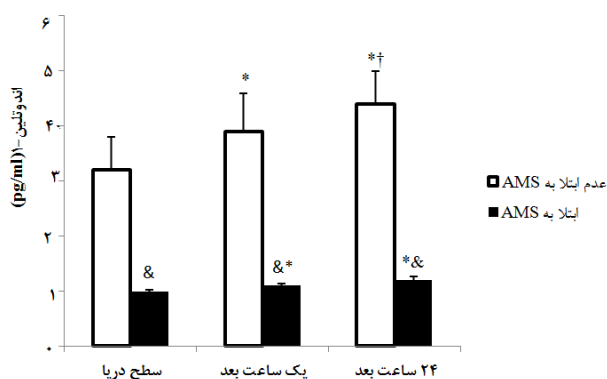
این پژوهش با هدف بررسی سطوح اندوتلین-۱، VEGF و استعداد ابتلا به AMS انجام شده است. بدین منظور، پس از بررسی داوطلبان و تأیید صلاحیت آنها از جهت معیارهای ورود به تحقیق، ۲۱ داوطلب انتخاب و در پژوهش شرکت کردند. پس از آشنایی آزمودنی‌ها با روش و هدف پژوهش، نمونه‌گیری خون اولیه به مقدار ۶ سی‌سی از ورید بازویی در ساعت ۹ صبح در حالت ناشتا، برای همه آزمودنی‌ها انجام شد.

در روز بعد از آزمودنی‌ها ساعت ۷ صبح از ایستگاه ۱ توچال به‌وسیله تله کابین به ایستگاه ۷ در ارتفاع ۳۵۵۰ متری منتقل شدند که این انتقال حدود ۳۰ تا ۴۵ دقیقه به طول انجامید و در هتل توچال در همین ارتفاع اقامت کردند. ۲۰-۳۰ دقیقه پس از ورود به ارتفاع ۳۵۵۰ متری و استراحت در آن ارتفاع، هر یک ساعت اشباع اکسیژن خون سرخرگی و ضربان قلب توسط پالس اکسی‌متر پایش و ثبت شد. نمونه‌گیری دوم خون در ساعت ۹ صبح یعنی بعد از یک ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع، برای اندازه‌گیری سطوح ET-1 و VEGF صورت گرفت. برای ثبت علائم AMS دقیقاً ۶ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع پرسشنامه لگ لویس توسط آزمودنی‌ها تکمیل گردید. افرادی که دارای $LLS \geq 4$ بودند را به‌عنوان افراد حساس به AMS تشخیص داده شد. کلیه افراد شب را در کمپ توچال گذرانده و همچنین صبح روز بعد به‌منظور ارزیابی وضعیت شب گذشته آزمودنی‌ها، پرسشنامه لیک لوتیس تکمیل گردید (۳۱ و ۳۲). روز بعد از

همچنین میزان ET-1 در گروه مقاوم به AMS در پاسخ به در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به طور معناداری تغییر کرد ($P=0/0001$)، میزان ET-1 در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به ترتیب نسبت به سطح دریا به میزان ۲۱٪ ($P=0/006$) و ۳۷٪ ($P=0/0001$) افزایش یافت. در این گروه میزان ET-1 در ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به هایپوکسی نسبت به ۱ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به هایپوکسی به طور معناداری بیشتر بود ($P=0/03$).

سطح ET-1 در افراد حساس به AMS نیز پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع تغییر کرد ($F=5/8$, $P=0/01$). در همین راستا نتایج نشان داد که میزان ET-1 در هر دو مرحله پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع افزایش یافت (به ترتیب ۱۰٪ و ۲۰٪) اما، تفاوت معناداری بین ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع وجود نداشت ($P=1/0$).

سطح ET-1 در هر سه مرحله خون گیری در افراد مقاوم به AMS نسبت به افراد حساس به AMS بیشتر بود (نمودار ۲).



نمودار ۲- تغییرات ET-1 سرم در پاسخ به در معرض قرار گرفتن به ارتفاع در افراد حساس و مقاوم به AMS

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به سطح دریا، † نشانه تفاوت معنادار نسبت به یک ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع، ‡ تفاوت معنادار نسبت به گروه مقاوم به AMS. سطح معناداری $P \leq 0/05$ و داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ گزارش شده است.

در جدول ۲ ارتباط معکوس AMS با VEGF و ET-1 در سطح دریا و پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع نشان داده شده است.

جدول ۲- همبستگی بین VEGF و ET-1 با LLS در سه مرحله مختلف پژوهش.

P.V	همبستگی پیرسون	شاخص
0/0001	-0/77	سطح دریا
0/0001	-0/76	۱ ساعت بعد
0/0001	-0/75	۲۴ ساعت بعد
0/0001	-0/69	سطح دریا
0/0001	-0/71	۱ ساعت بعد
0/0001	-0/77	۲۴ ساعت بعد

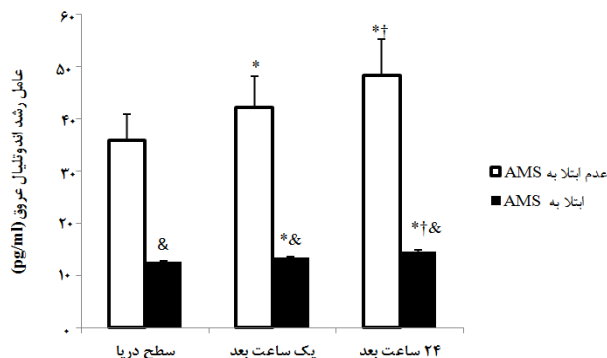
نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که در گروه مقاوم به AMS میزان VEGF در سطح دریا $13/7 \pm 2/3$ ng/ml و در گروه حساس به AMS $2/7 \pm 0/3$ ng/ml بود. میزان VEGF در افراد مقاوم به AMS نسبت به افراد حساس به AMS بیشتر بود ($T=4/7$, $P=0/001$).

از طرفی، میزان ET-1 در سطح دریا در افراد مقاوم به AMS $3/2 \pm 0/6$ pg/ml و در افراد حساس به AMS $1/0 \pm 0/2$ pg/ml بود. نتایج تجزیه و تحلیل آماری تفاوت معنادار بین دو گروه را در سطح دریا نشان داد ($T=3/8$, $P=0/001$).

همان طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است میزان VEGF در گروه مقاوم به AMS به طور معناداری پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع تغییر کرد ($F=16$, $P=0/0001$). میزان VEGF در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع نسبت به سطح دریا به طور معناداری افزایش پیدا کرد (به ترتیب ۱۷٪ و ۳۴٪). همچنین در افراد مقاوم به AMS سطح VEGF در ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع نسبت به ۱ ساعت بعد از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به میزان ۱۴٪ افزایش پیدا کرد ($P=0/01$).

از طرفی دیگر، در افراد حساس به AMS میزان VEGF پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به طور معناداری تغییر کرد ($P=0/0001$). میزان VEGF در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به ترتیب به میزان ۰/۰۷٪ و ۱۵٪ نسبت به سطح دریا افزایش پیدا کرد. میزان VEGF در ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع در این گروه نسبت به ۱ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به طور معناداری بیشتر بود.

میزان VEGF در هر سه مرحله در گروه مقاوم به AMS نسبت به افراد حساس به AMS بیشتر بود ($P=0/01$).



نمودار ۱- تغییرات VEGF سرم در پاسخ به در معرض قرار گرفتن به ارتفاع در افراد حساس و مقاوم به AMS

* نشانه تفاوت معنادار نسبت به سطح دریا، † نشانه تفاوت معنادار نسبت به یک ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع، ‡ تفاوت معنادار نسبت به گروه مقاوم به AMS. سطح معناداری $P \leq 0/05$ و داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ گزارش شده است.

بحث

هدف از این مطالعه ارزیابی نقش احتمالی هورمون‌های مشتق از سلول‌های اندوتلیال در پاتولوژی AMS بود. به‌طور کلی، نتایج این پژوهش نشان داد که میزان VEGF و ET-1 در سطح دریا در افراد حساس به AMS نسبت به افراد مقاوم به AMS به میزان چشم‌گیری کمتر بود. از طرفی، نتایج نشان داد که در هر دو گروه میزان VEGF و ET-1 در ۱ و ۲۴ ساعت پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع به‌طور معناداری افزایش پیدا کرد. همچنین، میزان پاسخ عامل‌های VEGF و ET-1 پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع در افراد حساس به AMS کمتر بود.

هریسون و همکاران نشان دادند که سطح پایه VEGF در افراد حساس به AMS تفاوت معناداری با افراد مقاوم به AMS وجود ندارد؛ اما، میزان افزایش VEGF در پاسخ به سه روز ماندگاری در ارتفاع در افراد حساس به AMS بیشتر از افراد مقاوم به AMS بود (۱۹) که این نتایج به یافته‌های این تحقیق همسو نبود. در همین راستا، جولیان و همکاران نشان دادند که میزان VEGF در گردش خون در سطح پایه (۱۶۰۹ متر) و پس از در معرض قرار گرفتن به ارتفاع (۴۸۷۵ متر) بین افراد حساس به AMS و افراد مقاوم به AMS متفاوت بود (۲۰). تفاوت‌های فردی و تفاوت در شاخص‌های صعود مانند میزان ارتفاع، ماندگاری در ارتفاع و سازش به ارتفاع از جمله احتمالات ممکن در راستای اختلاف بین نتایج این پژوهش با یافته‌های هریسون و جولیان می‌باشد.

از طرفی دیگر، والتر و همکاران نشان دادند که افزایش VEGF در پاسخ به ارتفاع ارتباطی با شیوع بیماری کوه گرفتگی حاد در مردان جوان ندارد (۱۴). علت افزایش VEGF در پاسخ به ارتفاع مشخص نیست؛ اما، بیشتر مطالعات، افزایش تولید VEGF توسط آنژیونفیل‌ها را مهمترین عامل افزایش VEGF در ارتفاع را معرفی کرده‌اند.

مکانیسم مولکولی پاتوفیزیولوژیکی AMS همانند مکانیسم مقاومت نسبت به این تغییرات هنوز مشخص نیست. سطوح متفاوت VEGF و ET-1 در بین افراد حساس و مقاوم به AMS در این مطالعه مشخص نیست و به مطالعات بیشتری نیاز است. این احتمال وجود دارد که ممکن است کمتر بودن VEGF در افراد حساس به AMS بخشی از آن ناشی از افزایش کلیرانس VEGF توسط کلیه باشد. در همین راستا، مالونی و همکاران نشان دادند که کمتر بودن VEGF در افراد حساس به AMS یک مکانیسم جبرانی برای کاهش نفوذپذیری عروق در ارگان‌هایی مانند شش‌ها و مغز می‌باشد (۲۱). از طرفی، اخیراً نشان داده شده است که یکی از مهمترین عواملی که شدت AMS را کنترل می‌کند، نیتریک اکساید (NO: Nitric oxide) می‌باشد (۲۲). خاصیت نفوذپذیری VEGF وابسته به NO می‌باشد.

همچنین، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که VEGF موجب تولید NO می‌شود (۲۳). NO موجب اتساع عروق و افزایش تحویل اکسیژن به بافت‌های مختلف می‌شود و بدین وسیله شدت AMS را کمتر می‌کند. در همین راستا، نشان داده شده است که کاهش سطوح NO با شیوع بیماری در ارتفاع در ارتباط می‌باشد (۲۴). این احتمال وجود دارد که کمتر بودن VEGF در افراد حساس به AMS تولید NO را کاهش دهد. بنابراین، این فرضیه مطرح می‌شود که کاهش تولید NO توسط VEGF اساس بیولوژیکی شیوع AMS در افراد حساس به AMS باشد.

هنگام در معرض قرار گرفتن ارتفاع در کوتاه مدت با افزایش اندوتلین-۱ و VEGF شیوع AMS افزایش می‌یابد؛ اما، با طولانی‌تر شدن این ماندگاری به دلیل ترشح نیتریک اکسید میزان ترشح اندوتلین-۱ کاهش و در نهایت میزان AMS کاهش می‌یابد. از طرفی هر چه تعداد روزهای ماندگاری در ارتفاع بیشتر باشد، ترشح VEGF موجب رگ‌زایی و آنژیوژنز خواهد شد و از شدت AMS کاسته خواهد شد.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که VEGF در پاتولوژی ادم مغزی سهیم است و مدارکی نیز وجود دارد که مؤید این موضوع است که بیشتر علائم AMS ممکن است ناشی از بیماری ادم مغزی باشد تا ناشی از AMS. این احتمال وجود دارد که سایر تغییرات مرتبط با VEGF مانند افزایش افینیتی VEGF با گیرنده VEGF یا افزایش تعداد گیرنده‌ها در بروز بیماری‌های ارتفاع نقش داشته باشد. از طرفی، ممکن است که سطح VEGF خون منعکس‌کننده میزان VEGF شش‌ها و یا مغز که منجر به ادم ریوی و مغزی می‌شود، نباشد (۱۴).

از طرفی دیگر، افزایش ET-1 در پاسخ به ارتفاع در هر دو گروه حساس و مقاوم به AMS، در راستای مطالعات قبلی است (۲۵ و ۲۶)؛ اما، بر خلاف نتایج این پژوهش، بارکر و همکاران اخیراً نشان دادند که تفاوت معناداری بین سطوح ET-1 در بین افراد سالم و افراد حساس به AMS وجود ندارد. بارکر خاطر نشان ساخت که ET-1 در بیماری ادم ریوی دارای نقش پاتولوژیکی مهمتری است تا بیماری AMS (۲۷).

اندوتلین از راه آنژیوتانسین II، هورمون ضد ادراری، ترومبین، سایتوکاین‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن و فعال شدن گیرنده‌های اینترگرین توسط فشار برشی (در اثر افزایش جریان خون) تحریک می‌شود. بر عکس، اکسید نیتریک (NO) و پپتید ناتریورتیک شریانی (ANP: Atrial natriuretic peptide) رهایش ET-1 را مهار می‌کند. در شرایط هیپوکسی و با صعود سریع به ارتفاعات بالا به علت افزایش گونه‌های فعال اکسیژنی و تحریک اینترگرین ناشی از تنش برشی، میزان ترشح ET-1 و VEGF افزایش می‌یابد.

4. Liao WT, Liu B, Chen J, Cui JH, Gao YX, Liu FY, et al. Metabolite modulation in human plasma in the early phase of acclimatization to hypobaric hypoxia. *Sci Rep* 2016;6:22589. doi: 10.1038/srep22589
5. Grissom CK, Zimmerman GA, Whatley RE. Endothelial selectins in acute mountain sickness and high-altitude pulmonary edema. *Chest* 1997;112:1572-8.
6. Lanfranchi PA, Colombo R, Cremona G, Baderna P, Spagnolatti L, Mazzuero G, et al. Autonomic cardiovascular regulation in subjects with acute mountain sickness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H2364-72. doi: 10.1152/ajpheart.00004.2005
7. Chen H-C, Lin WL, Wu JY, Wang SH, Chiu TF, Weng YM, et al. Change in oxygen saturation does not predict acute mountain sickness on jade mountain. *Wilderness Environ Med* 2012;23:122-7. doi: 10.1016/j.wem.2012.03.014
8. Wu J, Gu H, Luo Y. Differences between the "Chinese AMS Score" and the Lake Louise score in the diagnosis of acute mountain sickness. *Medicine* 2016;95:e3512. doi: 10.1097/MD.0000000000003512
9. Karinen HM, Peltonen JE, Kähönen M, Tikkanen HO. Prediction of acute mountain sickness by monitoring arterial oxygen saturation during ascent. *High Alt Med Biol* 2010;11:325-32. doi: 10.1089/ham.2009.1060
10. Shifren JL, Doldi N, Ferrara N, Mesiano S, Jaffe RB. In the human fetus, vascular endothelial growth factor is expressed in epithelial cells and myocytes, but not vascular endothelium: implications for mode of action. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:316-22. doi: 10.1210/jcem.79.1.8027247
11. Hultgren HN. High-altitude pulmonary edema: current concepts. *Annu Rev Med* 1996;47:267-84. doi: 10.1146/annurev.med.47.1.267
12. Hultgren H. High altitude pulmonary edema: hemodynamic aspects. *Int J Sports Med* 1997;18:20-5. doi: 10.1055/s-2007-972589
13. Staub NC. Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. *Circ Res* 1978;43:143-51.
14. Walter R, Maggiorini M, Scherrer U, Contesse J, Reinhart WH. Effects of high-altitude exposure on vascular endothelial growth factor levels in man. *Eur J Appl Physiol* 2001;85:113-7. doi: 10.1007/s004210100419
15. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci* 2005;109:227-41. doi: 10.1042/CS20040370
16. Xu F, Severinghaus JW. Rat brain VEGF expression in alveolar hypoxia: possible role in high-altitude cerebral edema. *J Appl Physiol* 1998;85:53-7.
17. Pham I, Wuerzner G, Richalet JP, Peyrard S, Azizi M. Endothelin receptors blockade blunts hypoxia-induced increase in PAP in humans. *Eur J Clin Invest* 2010;40:195-202. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02254.x
18. Böhm F, Settergren M, Pemow J. Vitamin C blocks vascular dysfunction and release of interleukin-6 induced by endothelin-1 in humans in vivo. *Atherosclerosis* 2007;190:408-15. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.018
19. Harrison MF, Anderson P, Miller A, O'Malley K, Richert M, Johnson J, et al. Physiological variables associated with the development of acute mountain sickness at the South Pole. *BMJ Open* 2013;3:e003064. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003064
20. Julian CG, Subudhi AW, Wilson MJ, Dimmen AC, Pecha T, Roach RC. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability: new insights from a blood biomarker study. *J Appl Physiol* 2011;111:392-9. doi: 10.1152/jappphysiol.00391.2011
21. Maloney J, Wang D, Duncan T, Voelkel N, Ruoss S. Plasma vascular endothelial growth factor in acute mountain sickness. *Chest* 2000;118:47-52.
22. Ren X-W, Man C-Y, Chen L, Li T-s, Wang H, Ye P, et al. The relationship between baseline exhaled nitric oxide levels and acute mountain sickness. *Am J Med Sci* 2015;349:467-71. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000384

VEGF و ET-1 هر دو جزء عامل‌هایی هستند که میزان نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهند. افزایش نفوذپذیری عروق از مراحل مهم بیماری‌های ارتفاع می‌باشد. مدارک رو به رشدی وجود دارند که نقش VEGF و ET-1 را به‌عنوان یک عامل نشت‌کننده عروق در AMS را زیر سؤال برده‌اند.

لازم به ذکر است که تصاویر اسکن مغزی عدم تفاوت معنادار تورم مغزی را بین افراد حساس و مقاوم به AMS را پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع را نشان دادند (۲۸ و ۲۹). همچنین، غلظت VEGF مایع مغزی نخاعی در بین افراد حساس و مقاوم به AMS متفاوت نبود (۳۰). این نتایج نشان می‌دهد که ادم وازوژنیک (Vasogenic edema) نقشی در پاتوفیزیولوژی AMS ندارد.

مطالعات نشان داده‌اند که توانایی افراد در کاهش پاسخ التهابی و یا کاهش پاسخ نفوذپذیری عروق پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع مهمترین عوامل تعیین‌کننده ابتلا و یا مصونیت از بیماری AMS می‌باشد (۲۰).

به‌طور کلی، نتایج این پژوهش نشان داد که پاسخ VEGF و ET-1 پس از در معرض قرارگرفتن به ارتفاع در افراد مقاوم به AMS نسبت به افراد حساس به AMS بیشتر است. حساسیت به AMS ممکن است با پاسخ کمتر VEGF و اندوتلین-۱ در ارتباط باشد. بنابراین، میزان تغییرات هورمون‌های مذکور در پاسخ به در معرض قرارگرفتن به ارتفاع عاملی کلیدی در ممانعت از بروز AMS می‌باشد و می‌توان از VEGF و ET-1 برای پیش‌بینی AMS مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از پایان‌نامه بیان فیاضی تحت عنوان نقش پاسخ‌های هورمونی در بروز کوه‌گرفتنی حاد (AMS) با راهنمایی دکتر وحید تادیبی می‌باشد. نویسندگان این پژوهش مراتب تشکر خود را از تمامی عزیزانی که در جمع‌آوری اطلاعات و انجام هر چه بهتر این مطالعه ما را یاری فرمودند، اعلام می‌دارند. این پژوهش مورد تأیید دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه قرار گرفت و دارای کد کمیته اخلاق KUMS.REC.1396.255 می‌باشد.

References

1. Rodway GW, Hoffman LA, Sanders MH. High-altitude-related disorders—Part I: pathophysiology, differential diagnosis, and treatment. *Heart Lung* 2003;32:353-9. doi: 10.1016/j.hrtlung.2003.08.002
2. Roach RC, Hackett PH. Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J Exp Biol* 2001;204:3161-70.
3. Liu B, Huang H, Wu G, Xu G, Sun BD, Zhang EL, et al. A signature of circulating microRNAs predicts the susceptibility of acute mountain sickness. *Front Physiol* 2017;8:55. doi: 10.3389/fphys.2017.00055

23. He H, Venema VJ, Gu X, Venema RC, Marrero MB, Caldwell RB. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999;274:25130-5.
24. Lüneburg N, Siques P, Brito J, De La Cruz JJ, León-Velarde F, Hannemann J, et al. Long-term intermittent exposure to high altitude elevates asymmetric dimethylarginine in first exposed young adults. *High Alt Med Biol* 2017;18:226-33. doi: [10.1089/ham.2016.0123](https://doi.org/10.1089/ham.2016.0123)
25. Sartori C, Vollenweider L, Löffler BM, Delabays A, Nicod P, Bärtsch P, et al. Exaggerated endothelin release in high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999;99:2665-8.
26. Boos CJ, Woods DR, Varias A, Biscocho S, Heseltine P, Mellor AJ. High altitude and acute mountain sickness and changes in circulating endothelin-1, interleukin-6, and interleukin-17a. *High Alt Med Biol* 2016;17:25-31. doi: [10.1089/ham.2015.0098](https://doi.org/10.1089/ham.2015.0098)
27. Barker KR, Conroy AL, Hawkes M, Murphy H, Pandey P, Kain KC. Biomarkers of hypoxia, endothelial and circulatory dysfunction among climbers in Nepal with AMS and HAPE: a prospective case-control study. *J Travel Med* 2016;23:taw005. doi: [10.1093/jtm/taw005](https://doi.org/10.1093/jtm/taw005)
28. Schommer K, Wiesegart N, Dehnert C, Mairbäurl H, Bärtsch P. No correlation between plasma levels of vascular endothelial growth factor or its soluble receptor and acute mountain sickness. *High Alt Med Biol* 2011;12:323-7. doi: [10.1089/ham.2011.1020](https://doi.org/10.1089/ham.2011.1020)
29. Schoonman GG, Sándor PS, Nirkko AC, Lange T, Jaermann T, Dydak U, et al. Hypoxia-induced acute mountain sickness is associated with intracellular cerebral edema: a 3 T magnetic resonance imaging study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008;28:198-206. doi: [10.1038/sj.jcbfm.9600513](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600513)
30. Bailey DM, Roukens R, Knauth M, Kallenberg K, Christ S, Mohr A, et al. Free radical-mediated damage to barrier function is not associated with altered brain morphology in high-altitude headache. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:99-111. doi: [10.1038/sj.jcbfm.9600169](https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600169)
31. Roach RC, Bartsch P, editors. The lake louise ams scoring consensus committee. The lake louise acute mountain sickness scoring system. In: Sutton JR, Houtson CS, editors. Hypoxia and molecular medicine. Burlington, VT: Queen City Printers;1993.p. 272-4.
32. Van Roo JD, Lazio MP, Pesce C, Malik S, Courtney DM. Visual analog scale (VAS) for assessment of acute mountain sickness (AMS) on Aconcagua. *Wilderness Environ Med* 2011;22:7-14. doi: [10.1016/j.wem.2010.10.002](https://doi.org/10.1016/j.wem.2010.10.002)



The Role of Endothelial-Derive Factors in Acute Mountain Sickness

Bayan Fayazi (Ph.D. Student)¹, Vahid Tadibi (Ph.D.)^{1*}, Naser Behpour (Ph.D.)¹, Mehdi Hedayati (Ph.D.)²

1- Dept. of Exercise Physiology, School of Sports Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran.

2- Dept. of Biochemistry, School of Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 23 August 2017, Accepted: 4 October 2017

Abstract:

Introduction: Acute mountain sickness (AMS) that caused by rapid ascent to altitude, is a pathophysiological symptom complex. Accordingly, aim of the study was to investigate the endothelial related factors changes in individual with a weak tolerance to high altitude.

Methods: 21 healthy male (31.7±8.5 year) participated in the study and fasting blood samples were taken from antecubital vein before (sea level) and after 1 and 24-h exposure to high altitude (3550 m) by telecabin. Then, Serum VEGF and Endothelin-1 were measured by ELISA method. AMS status was measured by the Lake Louise score at 6 h after exposure to high altitude.

Results: 11 of participants suffer from AMS. Statistical analyses showed that serum VEGF and Endothelin-1 at sea level in AMS-susceptible individuals were less than that of AMS-resistant individuals ($P \leq 0.05$). VEGF and Endothelin levels were significantly increased at 1 and 24 h after exposure to altitude in two groups ($P \leq 0.05$). The levels of VEGF and Endothelin-1 at tree time points were more in AMS-resistant individuals in compared to AMS-susceptible individuals ($P \leq 0.05$).

Conclusion: The results showed that the response of these proteins after exposure to altitude in AMS susceptibility individuals was less than AMS-resistant individuals. Susceptibility to AMS may be associated with a less response of VEGF and Endothelin-1 after exposure to altitude.

Keywords: Acute mountain sickness, VEGF, Endothelin-1.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: V. Tadibi, Email: vtadibi@yahoo.com

Citation: Fayazi B, Tadibi V, Behpour N, Hedayati M. The role of endothelial-derive factors in acute mountain sickness. Journal of Knowledge & Health 2017;12(3):17-24.