

高原红细胞增多症的研究进展

吴胜钦¹, 李坤正^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月6日; 发布日期: 2023年3月13日

摘要

高原红细胞增多症是慢性高原病的常见类型之一, 全球均有报道, 多发生于高海拔等低氧地区。目前, 国内外对高原红细胞增多症病理生理过程及诊疗已有广泛的研究, 现就其病理机制及最新诊疗现状等阐述如下。

关键词

高原红细胞增多症, 诊断标准, 病理机制, 治疗, 预防

Research Progress of Plateau Red Blood Cell Increase

Shengqin Wu¹, Kunzheng Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Neurosurgery of Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 8th, 2023; accepted: Mar. 6th, 2023; published: Mar. 13th, 2023

Abstract

Pigrophocytes of the plateau are one of the common types of chronic plateau diseases. They are reported around the world and mostly occur in low oxygen areas such as high altitude. At present, there are extensive researches on the physiological process and diagnosis and treatment of altitude centered centers in the plateau at home and abroad. The pathological mechanisms and the latest diagnosis and treatment status are described as follows.

*通讯作者。

Keywords

High Altitude Polycythemia, Diagnostic Standards, Pathological Mechanisms, Treatment, Prevention

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高原红细胞增多症(High Altitude Polycythemia, HAPC)简称高红症, 指在高原低氧环境下, 人体外周血红细胞代偿增加, 血液粘稠, 血流减缓, 从而使机体适应高原低氧环境的慢性高原病。随之出现的红细胞破坏释放血红蛋白、血栓形成、不同程度凝血功能异常及广泛脏器缺氧而受损, 危害了人群的健康, 该病常表现为长期“大红脸”、手指末端粗大、头晕、气短、视物模糊、听力下降及睡眠障碍等, 严重时可出现[1] [2]全身系统功能紊乱, 导致各脏器并发症发生。

2. 发病率

本病多发生在高海拔地区, 我国高原地区人群发病率明显高于长三角、珠三角及中部地区。新疆、青海及西藏等地尤为常见, 其中青藏高原地区患病率可达 1.05%~5.70%。该病无明显发病年龄分布特点, 男性较女性多见, 所有人群均可发病。有研究发现[3]平原地区人群移居高原后发生 HAPC 较高原世居人群常见, 海拔越高发病率越高。也有研究发现[4], HAPC 在世居高原的藏族人的发病率(1.21%)显著低于同海拔的世居安第斯人(15%)和移居高原的汉族人(5.59%) [2], 可能与世居高原的藏族人群因长期生活在高原地区更易适应有关。

3. 诊断标准

3.1. 既往诊断标准

- 1) 男性: 红细胞计数(RBC) $\geq 6.5 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白(HGB) ≥ 200 g/L、红细胞压积(HCT) $\geq 65\%$;
- 2) 女性: 红细胞计数(RBC) $\geq 6.0 \times 10^{12}/L$ 、血红蛋白(HGB) ≥ 180 g/L、红细胞压积(HCT) $\geq 60\%$ 。

3.2. 现阶段诊断标准

2004 年第六届青海国际高原医学和低氧生理学术大会[5], 明确提出了 HAPC 新的诊断标准(又称青海标准), 即男性 HGB ≥ 210 g/L, 女性 HGB ≥ 190 g/L 可诊断 HAPC。目前这一标准已被国内外医学领域广泛采用, 成为新的国际标准, 一直沿用至今。

4. 病理机制

HAPC 病因为多方面, 且较为复杂, 但其详细的发病机制尚不明确, 目前已知的发病机制总结归纳如下:

- 1) 促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO) EPO 是肝脏和肾小管周围间质细胞合成和分泌的一种促使红细胞增生和成熟的类激素化学物质。有研究发现[6], EPO 在 HAPC 患病的机制中可分为 EPO 血中浓度变化、EPO 活性变化及 EPO 基因多态性三方面。

高原低氧环境下, EPO 分泌增加, 从而加快红系增生和成熟, 而红系发育越快、数目越多, 又加重了缺氧, 严重缺氧又进一步诱使 EPO 分泌增多, 从此形成“恶性循环”, 可见 EPO 是导致 HAPC 患病的最直接因素, 但也有学者对此持不同看法, 相关研究表明南美大陆的安第斯 HAPC 患者血中 EPO 水平与正常人相比无统计学意义[7]。更早的研究数据表明[8], 西藏 HAPC 人群血中 EPO 活性与正常人不同, 但 EPO 血中浓度与正常人相比无明显差异, 同事也存在个体差异, 其中血中 EPO 表达程度最高者为正常人的 10 倍, 而部分病人血中 EPO 只是轻度表达, 无异于正常人, 因此再次印证了 EPO 血中浓度不是 HAPC 的发病唯一因素。此外, EPO 基因多态性也是促使 HAPC 发病的重要原因, EPO 基因存在低氧诱导因子-1 (HIF-1), HIF-1 中的 α 亚基在缺氧时启动应答机制, 而 EPO 基因存在 EPAS1、EGLN1 和 PPARA 三种基因多态性, 且这三个基因在 HAPC 发病时呈现出与 HGB 浓度负相关的关系[9] [10], 证明其与 HAPC 发病关联较大。

2) 基因易感性关于基因易感性与 HAPC 患病相关性的研究较为广泛。目前已知高原世居人 HAPC 的患病涉及基因包含了[11] [12] EPAS1、PPP1R2P1、CYP1//2、STAT3//5A 和 RUNDC3B 等。最新报道指出[11], STA3 基因中 rs2293152 微位点与 HAPC 的患病高度相关, 且易感性较大, 且发现其在 HAPC 患病过程中与病人血中 RBC 及 HGB 的代偿增生起协同作用, 这可能与 STAT3 的自身抗炎特性有关, STAT3 在低氧环境下调节骨髓干细胞及促红细胞生成素的分配, 协助 RBC 及 HGB 在 HAPC 患病时代偿增生。

同时, 也有研究指出[13], IL12RB1 与 HAPC 患病相关, 该研究探讨 PDK1、TCL1A 及 IL12RB1 等基因与高原世居人群 HAPC 的易感性得出, IL12RB1 基因位于染色体 12p13.1 位点上, 存在与 HAPC 患病后相关的细胞因子相互抑制的作用, 而当 IL12RB1 发生基因突变时, 该抑制作用则明显减弱, 但在 PDK1 及 TCL1A 等基因位点则未发现上述作用, 由此不难发现 IL12RB1 也与 HAPC 患病息息相关。

3) 血清炎性因子有关血清炎性因子在 HAP 患病及疾病发展过程中的作用较复杂, 相关研究较少, 尚未得到更多的数据试验支撑, 有待更进一步研究。

从 HAPC 患者患病因素及其血清炎性因子的研究[14]中发现, 经蛋白膜芯片技术实验得出的结论, 目前 HAPC 病人中存在 MCP-1/CCL2、TNF- α /LTA、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-15 及 IL-16 等七项血清炎性因子与 HAPC 发病相关, 且上述血清炎性因子在 HAPC 发病过程中呈高表达状态($P < 0.05$)。HAPC 在发病过程中, HIF-1 α 在低氧环境下表达时, 存在与 EPO 共同协作促进红系增生, 此时氧自由基及上述七项血清炎性因子被释放入血, 参与 HAPC 的发病, 这可能与血清炎性因子诱发红细胞发育、成熟乃至凋亡有关, 从而调节机体内环境代谢平衡及炎症反应的发生。

4) 目前认为除上述发病机制外, HAPC 的发生发展过程还可能与血浆内皮素、血中一氧化氮、细胞凋亡、细胞增殖等有关, 目前尚未得到有效验证。

5. 治疗

临床上相当多的病人, 住院期间检验指标提示血红蛋白大幅升高, 甚至检验危急值频繁报告, 但平日无任何症状, 此时无需特殊处理, 定期复查动态观察即可; 同时也有部分病人, 脱离高原低氧环境后症状可明显消失, 复查血常规后红细胞计数、血红蛋白、红细胞比容均降至正常, 从而达到临床治愈。若患者平时感头晕、头昏、胸闷、心悸气短、恶心乏力、睡眠障碍及记忆力下降等, 应及时就医。目前常用治疗概括如下:

1) 高压氧疗目前, 高压氧治疗 HAPC 等慢性高原病对改善缺氧症状的疗效显著, 是一种有效且安全的治疗方法[15]。其作用机制为高压氧可使舱内病人血液中的溶解度增加, 提高血氧弥散率, 改变血中红细胞分布状态, 从而改善血液粘稠度, 还可以直接提高氧分压, 增加血氧和组织的含量。临床上常采用药物为主高压氧为辅联合治疗 HAPC, 单独采用高压氧治疗 HAPC 较少, 西藏军区总医院曾对该院高压

氧治疗 HAPC 的 98 例病人进行疗效分析[16] (1 个疗程为 10 天, 共 2 个疗程后进行), 结果显示病人治疗后平均 HGB、RBC 及 HCT 均有明显下降($P \leq 0.001$), 可见高压氧治疗 HAPC 效果显著。但目前关于病人出院后是否复发等研究较少, 因此高压氧疗对 HAPC 患者作为一种辅助治疗手段, 其长期预后有待进一步论证。

2) 西医治疗目前西医药物治疗 HAPC 尚未有临床治疗指南或基于实验而验证了的诊疗方案, 但已有许多国内外学者分享了相关有效治疗的研究。目前, 西医上治疗 HAPC 以抗血小板聚集、抗凝、抗氧化及改善微循环为原则, 药物运用较杂, 临床运用较广泛的包括肝素钠、类雌激素药物和阿司匹林等, 但由于长期治疗随之出现的药物副作用较大, 如长期使用雌激素造成男性女性化、阿司匹林及抗凝药物造成消化道等部位溃疡出血, 因此大多患者难以接受。现如今, 中西医结合治疗 HAPC 已被更多的推荐, 也被更多人群接纳, 古建江[17]对低分子肝素、阿司匹林和丹参滴丸联合用药治疗 HAPC 的疗效研究中发现, 此联合治疗方案效果优于上述三种药物单独使用, 因此中西医结合治疗将成为未来治疗 HAPC 的重点。

3) 中医治疗中医对 HAPC 的治疗坚持以辨证论治为主, 有效药物较多, 多种中药、中成药已在临床广泛运用, 其疗效更佳、副作用更小、并发症罕见, 因而较西医有较大的优势。HAPC 在中医上不属于某种确切的病候, 但其拥有血瘀证、血液粘稠的病理生理过程, 因此中医对 HAPC 的观点归纳为高原缺氧致使的人体吸入清气不足、气寒血瘀形成、气躁阴津衰退等, 治疗上常采用益气、活血化瘀、养阴及化浊为主。目前已在临床上广泛运用的中成药包括[18]: 消淤康胶囊、麦血康胶囊、血塞通胶囊、复方丹参颗粒、益心舒胶囊、黄芪生脉饮、清热祛湿颗粒、柴胡等。

4) 藏医药及放血治疗目前藏医对 HAPC 患者有其独特的饮食疗法[19], 临床最常用的藏药复方是二十五味余甘子丸, 还有左木阿汤、三果汤、十五味沉香丸、十六味杜鹃丸、十八味檀香丸、复方制剂及红景天、藏红花、沙棘等藏药单方, 其以见效快、疗程短出名。此外, HAPC 在藏医的观点属于多血症, 即多血病。因此, 放血疗法成为藏医学治疗 HAPC 的特色方法。藏医放血疗法, 即针刺放血疗法, 是指在病人的穴位、血管体表部位采取道具如刀、针等扎入后放出血中毒气从而达到改善缺氧症状的治疗目的。藏医认为[19]火热的旺盛必然会血盛, 而放血可以减少血盛, 除恶血、调血气、改变血脉中气血运行不畅的病理变化, 也可以直接使火热致邪随血而泻, 降低红细胞的浓度和黏度而达到治疗的效果。米玛[20]等人在分析藏医放血疗法治的 158 例高原红细胞增多症临床疗效时发现, 通过对患者头部、手部等不同部位进行藏医放血疗法后, 再对患者进行血象检测, 患者红细胞计数、血红蛋白比放血前明显更低 ($P < 0.05$), 可见藏医放血疗法治 HAPC 作用显著, 值得采纳。

6. 预防

1) 脱离高原低氧环境, 是当前预防 HAPC 的重要措施, 也是最直接最有效的预防办法。对于移居高原后出现症状的病人, 可重新移居中部地区、长三角及珠三角等平原地区, 从而使 HAPC 症状消失, 达到临床治愈, 一般无需药物干预。

2) 平日养成有意识深呼吸锻炼, 是预防 HAPC 的低成本措施。加强深呼吸, 使呼吸机得到长期训练, 增强了肺功能, 改善了呼吸质量, 减少慢性高原病和其他呼吸系统疾病的发生。

3) 适当加强户外锻炼, 以有氧活动为主, 如体操、慢跑等, 长期有效的体育锻炼不但可以增强体质及肺功能, 提升人体机能, 还能促进血液流通, 预防静脉血栓形成, 使肺功能得到长期高校的训练, 同时提高面临突发缺氧环境时机体的耐受能力。

4) 饮食以低热量适当蛋白及糖类相结合的方式, 减少过多的盐分及脂肪摄入, 戒烟酒, 减少慢性高原病和心脑血管疾病的发生。

参考文献

- [1] 杨柯. 高原红细胞增多症的发病和防治[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(1): 44-48.
- [2] 曾靖. 高原红细胞增多症(Hapc)大鼠模型的病理学研究[D]: [硕士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2016
- [3] 刘丽军, 张玉涛, 张致英, 康龙丽. 高原红细胞增多症的研究进展[J]. 国外医学(医学地理分册), 2018, 39(3): 267-271.
- [4] 高钰琪. 高原军事医学[M]. 重庆: 重庆出版社, 2005: 59.
- [5] 国际高原医学会慢性高原病专家小组. 第六届国际高原医学和低氧生理学术大会颁布慢性高原病青海诊断标准[J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5.
- [6] 吴金春, 常荣. 促红细胞生成素在高原红细胞增多症发生中的作用及机制研究进展[J]. 微循环学杂志, 2016, 26(1): 61-63.
- [7] Penalosa, D. and Arias-Stella, J. (2007) The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes: Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. *Circulation*, **115**, 1132-1146. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544>
- [8] 黄益民, 刘艳霞, 刘舒, 等. 高原红细胞增多症患者血清促红细胞生成素活性的观察[J]. 临床血液学杂志, 2001, 14(1): 5-7.
- [9] Simonson, T.S., Yang, Y., Huff, C.D., *et al.* (2010) Genetic Evidence for High Altitude Adaptation in Tibet. *Science*, **329**, 72-75. <https://doi.org/10.1126/science.1189406>
- [10] Yi, X., Liang, Y., Huerta-Sanchez, E., *et al.* (2010) Sequencing of 50 Human exomes reveals Adaptation to High Altitude. *Science*, **329**, 75-78. <https://doi.org/10.1126/science.1190371>
- [11] 张寒, 陈辉, 刘丽军, 张致英, 杨雪林, 渠敬锋, 马福才, 马利锋, 康龙丽. STAT3, STAT5A, RUNDC3B 候选基因多态性与西藏世居人群高原红细胞增多症的易感性[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(4): 217-222+233. <https://doi.org/10.13452/j.cnki.jqmc.2021.04.001>
- [12] Beal, C.M., Cavaleri, G.L., Deng, L., *et al.* (2010) Natural Selection on EPAS1 (HIF2alpha) Associated with Low Hemoglobin Concentration in Tibetan Highlanders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 11459-11464.
- [13] 陈辉, 杨雪林, 张致英, 张寒, 马福才, 渠敬锋, 普赤, 刘丽军, 康龙丽. PDK1, IL12RB1 和 TCL1A 基因多态性与西藏世居人群高原红细胞增多症易感性分析[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(8): 791-797. <https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2021.08.002>
- [14] 于前进. 高原红细胞增多症患者发病因素及其血清炎症细胞因子的探索研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 第三军医大学, 2015.
- [15] 古桑拉姆, 蔡玉霞, 于海涛, 次丹, 卓玛次仁. 高压氧在高原地区临床应用的安全性及有效性分析[J]. 西藏医药杂志, 2010, 31(3): 1-3.
- [16] 张青, 张军. 高压氧治疗高原红细胞增多症 98 例的疗效观察[J]. 西藏医药, 2015, 36(1): 16-17.
- [17] 吉建江. 低分子肝素、阿斯匹林、丹参滴丸对高原红细胞增多症的疗效观察[J]. 高原医学杂志, 2009, 19(2): 34-35.
- [18] 马燕, 张延坤. 高原缺氧与高原病药物防治的探讨[J]. 高原医学杂志, 2002, 12(2): 56-60.
- [19] 黄宇, 降拥四郎, 赖先荣, 德洛, 邝婷婷, 张静, 王毓杰, 伍文彬, 张艺. 藏医药防治高原红细胞增多症的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(5): 1042-1046
- [20] 米玛, 仁青加, 巴珠, 西绕加措. 藏医放血疗法治疗 158 例高原红细胞增多症临床疗效评价[J]. 中国民族医药杂志, 2011, 17(9): 24-25. <https://doi.org/10.16041/j.cnki.cn15-1175.2011.09.017>