

从红系发育角度探讨高原红细胞增多症发病机制

李静雯*, 洒玉萍#, 李冰鹤, 朱乔乔, 李蜀娟

青海大学医学部, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月10日

摘要

高原红细胞增多症(HAPC, high altitude polycythemia)是由高原低氧引起的以红细胞过度生成为主要表现的病症, 该病发病机制复杂, 现代医学、藏医学及中医学对HAPC有大量的研究, 主要围绕流行病学, 细胞生物学及分子生物学方面, 但研究方向比较分散, 且药物方面的研究明显不足, 所以目前对该病的治疗仍然没有系统的认识, 因此本文对HAPC的现代研究进行系统的归纳总结, 主要包括影响红细胞生成过程中的影响因子, 信号通路及低氧条件下红细胞的损伤, 为HAPC的机制研究提供方向, 以期为中西医的治疗方案提供理论基础。

关键词

高原红细胞增多症, 红细胞, 细胞因子, 信号通路

To Explore the Pathogenesis of High Altitude Polycythemia from the Perspective of Erythroid Development

Jingwen Li*, Yuping Sa#, Binghu Li, Qiaoqiao Zhu, Shujuan Li

Department of Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 11th, 2023; accepted: Nov. 6th, 2023; published: Nov. 10th, 2023

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李静雯, 洒玉萍, 李冰鹤, 朱乔乔, 李蜀娟. 从红系发育角度探讨高原红细胞增多症发病机制[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17509-17517. DOI: 10.12677/acm.2023.13112453

Abstract

High altitude polycythemia (HAPC) is a disease caused by low oxygen at high altitude and mainly manifested by excessive production of red blood cells. Due to the complex pathogenesis of this disease, modern medicine, Tibetan medicine and traditional Chinese medicine have conducted a large number of studies on HAPC, mainly focusing on epidemiology. In terms of cell biology and molecular biology, the research direction is relatively scattered, and the research on drugs is obviously insufficient, so there is still no systematic understanding of the treatment of this disease. Therefore, this paper systematically summarizes the modern research on HAPC, mainly including the influencing factors in the process of erythropoiesis, signaling pathways, and damage of red blood cells under hypoxia conditions. To provide a direction for the study of the mechanism of HAPC, in order to provide a theoretical basis for traditional Chinese and western medicine treatment.

Keywords

High Altitude Polycythemia, Erythrocyte, Cytokines, Signaling Pathway

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

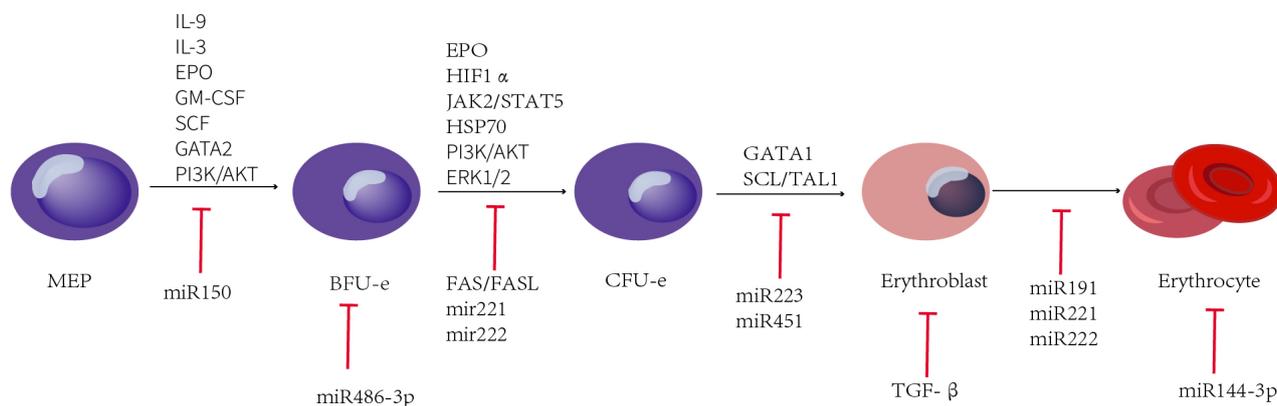
1. 引言

慢性高原病(CMS, chronic mountain sickness)被定义为一种发生在本地或终身高原居民(>2500 米)的临床综合征,其特征是红细胞增多症和严重低氧血症,也称为 HAPC,严重时可能发展为中重度肺动脉高压,甚至导致充血性心力衰竭[1]。全球超过 1.4 亿人生活在 2500 米以上,平均有 5%~10%的人有患 HAPC 的风险, HAPC 的症状在下降到低海拔时逐渐消失,并在返回高海拔后再次出现[1]。这种症状的严重程度取决于达到的海拔、上升的速度、生活在该海拔的时间以及个体差异。虽然 HAPC 可逆,但是对于没有条件的人群来说,对该病的防治十分重要,另外,在高海拔地区生活的时间越长,疾病越往后发展,对心肺等靶器官的损害呈进行性加重[2],并且,该病可以与肺病、心脏病、肾病、血红蛋白病以及代谢紊乱、激素紊乱等共存,这些疾病也可促进慢性高原病的发病[3],因此有必要在早期进行适当的干预。

本文从现代医学角度对红细胞生成的过程中的影响因子,信号通路及低氧条件下红细胞的损伤进行概述,以期对后续研究提供一些方向。

2. 红细胞生成

红细胞生成是一个复杂的过程,其来源于造血干细胞(HSC),在这个过程中, HSC 依次形成红系爆式形成单位(BFU-E),红细胞集落形成单位(CFU-E)、原红细胞(Proerythroblast)和成红细胞(Erythroblast),最终在骨髓中形成成熟的红细胞。红细胞生成主要调控机制包括外部造血细胞因子,造血细胞因子受体、转录因子和信号分子。这些激酶信号级联包括 JAK/STAT、PI3K/AKT 和 MAPKs [4]。红细胞生成过程中各种因子及信号通路作用阶段见图 1。



干细胞因子(SCF), 白细胞介素-3 (IL-3), 白介素-9 (IL-9), 促红细胞生成素(EPO), 红系祖细胞(MEP), 红细胞(Erythrocyte), 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), 热休克蛋白 70 (HSP70)。

Figure 1. The influencing factors and pathways during the development of erythrocyte development process

图 1. 红系发育过程中的影响因子及通路

2.1. 早期红细胞生成影响因子概述

EPO-EPOR-JAK2-STAT5 途径是促进红系造血的主要途径, EPO 与位于红系前体表面的 EPOR 结合激活 JAK2, 从而诱导 STAT5 的磷酸化, 有学者发现 STAT5 还可作为红系祖细胞表面 EPOR 下游区抗凋亡信号子发挥抗凋亡作用, 而 MEP 的生存与增殖。如果机体红细胞的产生满足需求, 这种机制基于 FAS 和 FAS 配体(FASL), 激活胱天蛋白酶级联反应, 引起细胞凋亡, 从而限制红细胞的扩大。但如果机体对红细胞的需求增加(如缺氧、出血或溶血), EPO 刺激热休克蛋白 70 (HSP70)的产生, HSP70 保护 GATA1 免受 FAS/FASL 和胱天蛋白酶级联的切割, 从而促进红细胞的生成[5]。研究表明四君子汤能调节 JAK/STAT 信号通路改善炎症, 减少组织病理学损伤, 增强体液和细胞免疫反应, 改善大鼠的免疫功能[6] [7] [8]。华自森等[9]研究发现当归提取物当归多糖联合 EPO 能激活 JAK/STAT, 促进红系生成, 另外有研究[10]发现斑蝥素能够下调 JAK2 基因的表达, 这提示中药补血活血治疗红细胞增多能上调该通路, 相反地, 活血化瘀的中药能下调 JAK 通路, 这提示临床活血化瘀治疗 HAPC 可能参与该信号通路, 但这方面机制研究仍不足, 目前所研究的中藏医治疗时信号通路的变化未见深入研究。

2.1.1. PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路细胞内调节细胞存活、增殖及代谢等, 该通路在细胞中的激活途径见图 2。PI3K 催化细胞膜上的 PIP2 生成 PIP3, PIP3 进一步募集细胞中的 PDK1 和 AKT, 通过 PDK1 和 mTORC2 分别磷酸化 AKT 上的位点, 从而激活下游 mTOR, GATA, eNOS, 或抑制 AS160, TSC1/2, FOXO, P21, P27, 已经确定 PI3K/AKT 途径可以通过几种生物分子增强, 包括表皮生长因子(EGF)及细胞因子(CK)等。

受体酪氨酸激酶(RTK), 胰岛素样生长因子受体(IGF receptor), B 细胞抗原受体(BCR), Toll 样受体(TLR), G 蛋白偶联受体(GPCR), EPO 受体(EPOR), 转化生长因子- β 受体(TGF- β R)

相反地, PTEN 能将 PIP3 转化为 PIP2, 从而减少 AKT 的磷酸化, 因此, 可以认为 PTEN 是 PI3K/AKT 通路的抑制剂, 当抑制 PTEN 时, AKT 和下游信号通路被激活。PTEN 最早被发现是抑制肿瘤的增殖, 其通过靶向作用于 PI3K/AKT 通路使抑制细胞生长和存活[11]。

在常氧条件下, 细胞因子调节 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路, HIF-1 α 的磷酸化通过细胞外信号激活 MAPK 途径, 而 HIF-1 α 蛋白水平受 PI3K/AKT 调节。也有学者[12]提出缺氧可同时激活 PI3K/AKT 并促进 HIF-1 α 的表达, 但发现缺氧直接诱导的 HIF-1 α 先于 PI3K/AKT 激活, 阻断 PI3K/AKT/mTOR 通路后,

其诱导的 HIF-1 下调,但缺氧直接诱导的 HIF-1 表达没有明显变化。有研究[13]发现高原红细胞增多症中, P-AKT、NF- κ B 及相应 mRNA 明显升高, PI3K/AKT/NF- κ B 信号通路被激活, 可能参与红细胞生成。有研究[14]发现红景天苷对高糖诱导的心肌细胞有保护作用, 其一可能激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进细胞抗氧化因子合成。

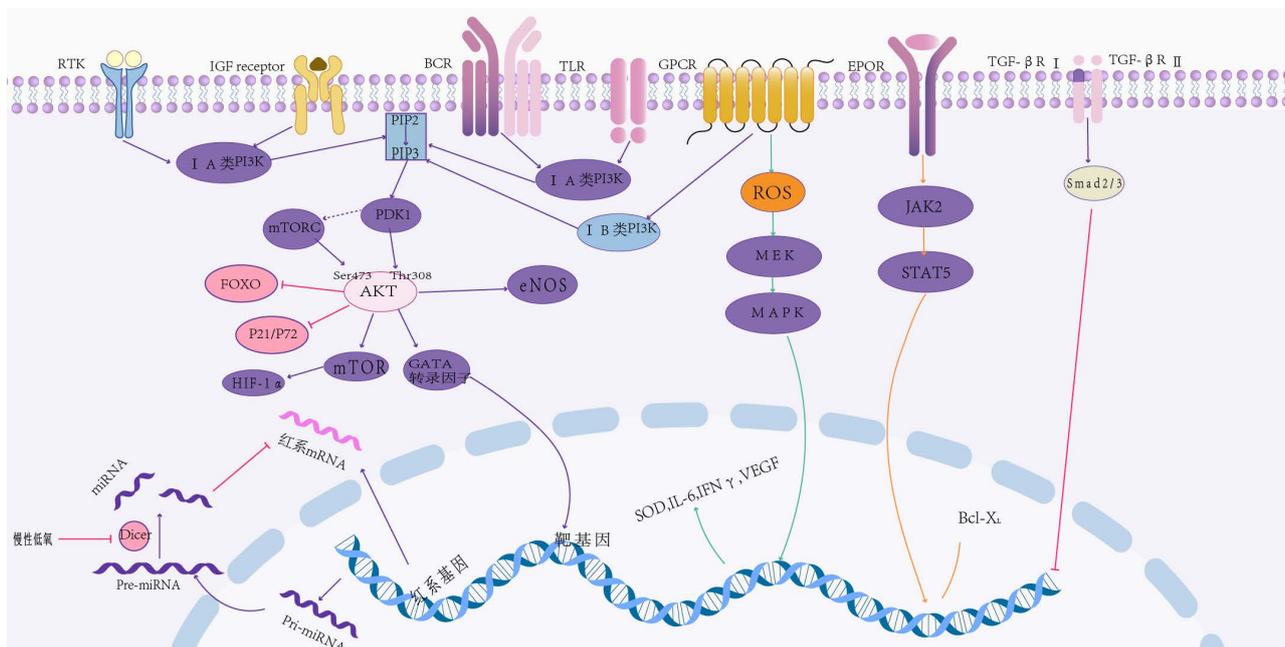


Figure 2. The mechanism of intracellular influence on red blood cell generation
图 2. 细胞内影响红细胞生成的机制

2.1.2. 缺氧诱导因子-1 (HIF-1)

早期红系生成还受 HIF-1 α 的影响, HIF-1 是一种转录因子, 由 HIF-1A 基因编码, 是对缺氧缺血反应的一个关键调节因子。HIF-1 通过激活各种基因的转录, 包括能量代谢、血管生成和细胞凋亡的基因, 以及参与在缺氧条件下增加氧气输送或促进代谢起到稳态主要调节器的作用。HIF-1 α 在缺氧时激活, 并促进下游基因的转录激活, 因此, HIF-1 α 在缺血性疾病中发挥着重要作用[15]。在常氧条件下, 通过泛素蛋白酶体导致其泛素化, 导致其半衰期短, 低氧条件下的 HIF-1 α 相对更稳定, 能与缺氧反应元件位点结合, 启动大量基因的表达参与低氧适应[16]。现代研究[17]认为藏族 HAPC 发病率低的原因主要分为两个方面, 第一个方面是基因突变导致红细胞生成减少, 例如 Lorenzo F R 等研究发现藏族人中有一种高频率的 EGLN1 基因变体, 该基因编码脯氨酸羟化酶(PHD), 而 PHD 能促进 HIFs 的降解。在低氧条件下, PHD 作用减弱, HIF-1 α 的降解减少而在细胞中大量累积, 调控 HIF 下游基因的转录, 红细胞生成增加, 以此增强细胞对缺氧的适应[18], 而 EGLN1 的突变消除了缺氧诱导的红细胞生成, 这为藏人免受高海拔红细胞增多症的影响提供了分子机制[17]。在任何给定的细胞中, 缺氧都会以 HIF 依赖的方式诱导数百个 mRNA, 与缺氧诱导型 mRNA 的情况一样[19]。有研究[20]证实肿瘤发病中高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 在缺氧环境下上调 HIF-1 α 、VEGF-A 表达促使内皮细胞管的形成, 参与血管生成, 证实了 HMGB1/HIF-1 α /VEGF 通路, 而在 HAPC 中, ROS 累积产生大量炎症因子, 同时导致细胞坏死, 巨噬细胞的募集分泌大量 HMGB1, 但在 HAPC 中, HMGB1、VEGF-A 因子之间无相关性, 表示 HMGB1 因子可能通过其他因子或通路参与 HAPC。这表明, 在 HAPC 中, 虽然也有 HMGB1、VEGF-A 的增加, 但是其血管的生成和肿瘤有根本上的不同, 具体机制仍待进一步研究。

2.2. 晚期红细胞生成影响因素概述

晚期红细胞生成主要受转化生长因子(TGF- β , transforming growth factor β)超家族信号调节。TGF- β 受体分为三种类型: I型、II型和III型。TGF- β 信号通路涉及配体与II型受体的结合,从而引起I型受体的募集和磷酸化。TGF- β 受体配体是一组多肽生长因子,包括TGF- β 、激活素、骨形态发生蛋白(BMP)和生长分化因子(GDF-11)。这些细胞因子在造血干细胞生态位内的造血调节中发挥重要作用,特别是激活素和GDF-11对晚期红细胞生成具有抑制活性,该途径受抑制性SMAD(I-SMAD)的反馈调节,而miRNA21抑制I-SMAD,因此miRNA21对TGF- β 是促进作用。此外,TGF- β 超家族配体可以激活其他途径,如MAPK激酶以及PI3K/AKT,在健康生物体中,TGF- β 信号传导具有骨髓抑制活性,并通过诱导成红细胞凋亡和细胞周期停滞来抑制红系分化[5]。有学者认为[21]TGF- β 在肿瘤组织中升高,早期可抑制细胞周期,但晚期会有免疫逃避作用,采用中药当归与黄芪益气补血能降低外周血TGF- β 1。基于此,在红系细胞凋亡和周期异常引起的红细胞异常增多患者中,TGF- β 可能发挥重要作用,HAPC晚期是否会有TGF- β 的异常还待研究。

3. 红系稳态

在红细胞生成整个阶段,特定的因子作用不同阶段,在整个造血系统稳定之后,骨髓稳态红细胞生成以与衰老红细胞清除率相匹配的速度产生新的红细胞,外界环境变化包括失血、炎症或感染会破坏这种稳态,当受到这些异常条件的影响时,“应激性红细胞”生成破坏原有的生成-凋亡稳态,经过一段时间的调节,应激性红细胞生成和凋亡会维持一个新的稳态,直到骨髓稳态红细胞生产能够恢复。在小鼠研究中,应激性红系前生殖细胞(SEP)直接来源于骨髓短期造血干细胞,迁移到脾脏,并通过脾脏微环境产生的信号被限制在应激红系谱系中[22],血清红细胞生成素(Epo)浓度的升高推动了从增殖祖细胞向应激红细胞系爆发形成单位(BFU-Es)的转变,后者失去CD34、CD133和Sca1的表达,并同步分化为红细胞[23]。而且有研究[24]发现缺氧诱导的成红细胞内在凋亡途径的下调可能导致CMS中红细胞的过度积累,因此当处于高原低氧环境下,应激性红细胞的生成能很快增加总体红细胞的数目,在HAPC中,红细胞会大量增多,甚至当HAPC患者机体处于炎症或感染时,相关影响因素及信号通路激活,红细胞再次升高,加重对机体的损伤。

4. miRNA的调控

研究发现去核红细胞内有一些微小RNA(miRNA)能部分反映红细胞的生理病理过程,miRNA是基因组编码的小型非编码RNA,可在转录后抑制靶mRNA的翻译或降解调节基因表达。miRNA能调节生理和病理细胞过程,一些miRNA起肿瘤抑制剂的作用,当异常过度表达时,可以促进肿瘤起始、生长或转移[25][26]。经过众多学者的研究,现已发现红细胞中存在很多miRNA,对红细胞的生命活动起到调节的作用,例如miR144,miR451,miR221/222,miR486-5p及miR486-3p等[27]。其中,miR144靶基因是KLFD、NRF2、RAB14,参与调节氧化应激并且负调节 α 珠蛋白过程,miR451靶基因是YWHAZ、GATA2、RAB14,能抑制FOXO3的核积累,诱导 γ 珠蛋白基因,研究发现miRNA编码基因座只是调节人红细胞系发育,miR144/451的缺失不会阻断任何一个过程,但会导致终末期红系分化效率低下[28]。miR155靶基因是PU-1,ETS-1,CEBP和SHIP1,在正常条件下,其表达是降低的,从而减少红细胞生成以维持红细胞的平衡。缺氧条件下,其表达增加,不仅促进红细胞增多,而且促进红细胞中的厌氧糖酵解,来促进对缺氧的适应。miR486-3p和miR486-5p都与造血分化密切相关,miR486-3p靶基因是BCL11A,参与调节 γ 珠蛋白的表达,还调节红系与巨核细胞谱系的分化,miR486-5p的靶基因是FOXO1

和 PTEN, 参与造血细胞的生长和存活。细胞质中, Dicer 将前微小 RNA 加工成成熟形式, 在慢性缺氧条件下, Dicer 的表达和活性会受到抑制, 成熟 miRNA 的表达随着前 miRNA 减少, 相反, mir155 和 pre-mir155 随着缺氧和 Dicer 的切割作用而增加[29]。有研究发现 miR451a 占据红细胞总 miRNAs 的 50%, SCF 作用于受体 c-kit 后, 激活胞内 PI3K/AKT 信号途径, 促进红系祖细胞增殖, GATA1 主要通过靶向激活 β -珠蛋白基因、促红细胞生成素及其受体等基因的表达, 促进红系分化[30]。

GATA 转录因子中 GATA1、GATA2 和 GATA3 是造血所必需的, GATA1 型具有促进红细胞、巨核细胞、嗜酸性粒细胞和肥大细胞发育的功能; GATA2 在造血早期发挥作用, 是维持和扩增造血干细胞(HSC)和多能祖细胞所必需的因子; GATA3 在 T 细胞发育中具有重要作用[31]。GATA2 和 GATA3 在造血干细胞中表达, 并促进造血干细胞向淋巴祖细胞及髓系祖细胞分化, GATA1 的表达始于共同髓系祖细胞(CMPs), 与 GATA2 共同参与细胞过程, 当定向红系祖细胞分化为 ProE 时 GATA1 达到最高水平。通过 PI3K/AKT 等信号介导的 EPO、EPOR 和 GATA1 的正确功能对于定向红系祖细胞的分化和成熟是必要的[27]。通过“GATA 开关”作用, 在红细胞生成早期为何 GATA2 在红细胞生成早期起主要作用, 而在后期, GATA1 起主要作用[32]。

miRNA 还参与红系细胞的增殖、分化和成熟, 过度表达的 miR144-3p, 能抑制 NRF2 抗氧化通路, 削弱红细胞的抗氧化能力, 造成细胞 ROS 过度积聚, 导致红细胞功能障碍和代偿增生, 以及红系生成紊乱[33]。CMS 患者骨髓红系细胞中 HIF-1 α 和 GATA1 的 mRNA 表达均上调, 提示 CMS 患者的发病原因可能是低氧促进 HIF-1 α 的表达, 并影响 GATA1 从而促进红系细胞的分化成熟[34]。但这种作用的具体通路和机制还没有深入研究。血塞通对冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者 miRNA 的干预作用[35], 红细胞内 miRNA 能部分反映其病理生理学, 在现代医药及中国传统医药治疗 HAPC 患者时, 但其体内红细胞中的 miRNA 改变仍没有系统的认识。

5. HAPC 导致的组织损伤

红细胞具有高浓度的 O₂ 和 Hb, 所以十分容易受到氧化损伤, 但其细胞内抗氧化剂如过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)组成, 可以清除细胞内外产生的自由基。王月明等[36]研究发现在缺氧条件下, 红细胞的抗氧化能力降低, 更容易受到氧化损伤。因此, 在高原低氧条件下, 氧化损伤或许是 HAPC 病人组织结构和功能损伤的原因, 在 HAPC 患者中 SOD 活性显著降低, 因此清除氧自由基的能力下降[37]。有研究[38]显示四君子汤能增强抗氧化系统中 SOD 活性来有效减低氧化应激损伤, 四君子汤干预大鼠后 INSR、IRS-1、PI3K、AKT2mRNA 表达水平升高、GSK-3 β 、FOXO1mRNA 表达水平降低, 四君子汤通过影响胰岛素受体的表达, 激活 PI3K, 进而激活 AKT, 进而影响 FoxO1 以及 GSK-3 β 的表达, 而红细胞抗氧化能力不足是 HAPC 发病的重要危险因素, 有研究[33]发现其主要包括以下几个方面:

1) ROS 的积聚: 红细胞抗氧化能力不足, 会导致红细胞内 ROS 清除障碍, 过度的 ROS 积聚会造成红细胞膜脂质过氧化损伤, 从而致使红细胞变形能力下降;

2) 游离铁促进骨髓分化: 红细胞裂解产物可以形成游离铁离子, 过多的铁可被造血系统再次摄取利用, 促进骨髓内红系细胞分化成熟;

3) ROS 对组织的氧化损伤(肝、肾): 红细胞自身抗氧化应激能力不足, 导致 ROS 清除减少, 在体循环过程中, ROS 会转移至组织, 造成氧化损伤。有学者[39]发现 PI3K/AKT、TLR4、JAK/STAT、Nrf2、MAPK 和 NF- κ B 参与动脉粥样硬化中炎症和氧化应激途径。

HAPC 患者的氧自由基比健康人多, 而 SOD 明显减少, 长期积蓄易损伤器官[40]。有研究[41]发现氧化应激可能干扰红细胞中 PI3K/AKT 信号通路, 这提示了 HAPC 患者体内复杂的信号通路改变。

6. 总结与展望

从全世界来看,高原的人群分布于非洲的埃塞俄比亚高原、亚洲的喜马拉雅山脉和南美洲的安第斯山脉,其中,居住在高原的最古老的人口是藏人和埃塞俄比亚人,据估计[3],每年超过1亿人因专业、旅游、体育或宗教原因前往高原,通过各种交通工具到达高海拔地区,因此对高原病的研究十分必要,其中HAPC作为高原病中常见病,进行相关研究也有重要意义,红细胞增多作为该病的特征性的改变,研究红细胞发育过程中的影响因子是不可或缺的一部分,红细胞发育过程复杂,且红细胞从生成到凋亡所需时间长,因此对红细胞整个生成过程的影响因子及信号通路进行研究是必要的,其中,比较重要的信号通路包括JAK/STAT、PI3K/AKT、MAPKs及TGF- β ,其中,JAK/STAT、PI3K/AKT、MAPKs的激活促进细胞发育和增殖,TGF- β 抑制细胞增殖,而不同miRNA又抑制红系相关mRNA,目前治疗该病最关键的措施是脱离高原环境,但大部分高原人群并不具备脱离该环境的条件,而缓解该病临床症状的主要措施是静脉采血,但已经有研究[42]证实静脉采血易导致缺铁性贫血,进而导致肺动脉高压,加重症状,因此,确定HAPC的治疗措施十分迫切,目前西医研究集中在不同发病率地区的基因,发病的机制,而中医及藏医对该病的研究集中在临床病例,因此该病的研究任重而道远,目前亟需确定行之有效的治疗方案,这对高原工作人群或者高原移居人群的生存有重要意义。

基金项目

国家自然科学基金(81760890);青海大学2020年度青年科研基金项目(2020-QYY-9)。

参考文献

- [1] Villafuerte, F.C. and Corante, N. (2016) Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Altitude Medicine & Biology*, **17**, 61-69. <https://doi.org/10.1089/ham.2016.0031>
- [2] Champigneulle, B., Hancoo, I., Hamard, E., et al. (2022) Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness in the Highest City in the World: A Longitudinal Study. *Chest*, **161**, 1338-1342. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.11.030>
- [3] Garrido, E., De Maglia, J.B. and Castillo, O. (2021) Acute, Subacute and Chronic Mountain Sickness. *Revista Clínica Española (English Edition)*, **221**, 481-490. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.12.009>
- [4] Wilkes, M.C., Shibuya, A. and Sakamoto, K.M. (2021) Signaling Pathways That Regulate Normal and Aberrant Red Blood Cell Development. *Genes (Basel)*, **12**, Article 1646. <https://doi.org/10.3390/genes12101646>
- [5] Parisi, S., Finelli, C., Fazio, A., et al. (2021) Clinical and Molecular Insights in Erythropoiesis Regulation of Signal Transduction Pathways in Myelodysplastic Syndromes and β -Thalassemia. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 827. <https://doi.org/10.3390/ijms22020827>
- [6] Xiong, B. and Qian, H. (2013) Effects of Sijunzi Decoction and Yupingfeng Powder on Expression of Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription Signal Pathway in the Brain of Spleen-Deficiency Model Rats. *J Journal of Traditional Chinese Medicine*, **33**, 78-84. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(13\)60105-3](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(13)60105-3)
- [7] Zhang, D.X., Shi, W.Y., Zhao, Y.T. and Zhong, X.H. (2011) Adjuvant Effects of Sijunzi Decoction in Chickens Orally Vaccinated with Attenuated Newcastle-Disease Vaccine. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **9**, 120-130.
- [8] Yu, W., Lu, B., Zhang, H., et al. (2016) Effects of the Sijunzi Decoction on the Immunological Function in Rats with Dextran Sulfate-Induced Ulcerative Colitis. *Biomedical Reports*, **5**, 83-86. <https://doi.org/10.3892/br.2016.678>
- [9] 华自森, 宋姝丹, 罗春燕, 等. 当归多糖协同Epo对造血干/祖细胞JAK2/STAT5信号传导通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3268-3271.
- [10] 王玉慧. 斑蝥素对HEL细胞株JAK2基因表达的影响研究及复方斑蝥胶囊治疗真性红细胞增多症临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [11] Chen, C.Y., Chen, J., He, L. and Stiles, B.L. (2018) PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article 338. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00338>
- [12] Xie, Y., Shi, X., Sheng, K., et al. (2019) PI3K/Akt Signaling Transduction Pathway, Erythropoiesis and Glycolysis in

- Hypoxia (Review). *Molecular Medicine Reports*, **19**, 783-791. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9713>
- [13] 熊权鑫. PI3K/AKT/NF-KB 信号通路对高原红细胞增多症大鼠骨髓组织中 HIF-1 α 表达变化的调控作用研究[D]: [硕士学位论文]. 雅安: 四川农业大学, 2018.
- [14] 翁菲菲, 冯文化, 郭青榜, 等. 红景天苷通过调控 PI3K/AKT/Nrf2 通路对高糖诱导的心肌细胞的保护作用及机制研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(7): 828-832.
- [15] Li, K. and He, C. (2019) Gastric Mucosal Lesions in Tibetans with High-Altitude Polycythemia Show Increased HIF-1A Expression and ROS Production. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 6317015. <https://doi.org/10.1155/2019/6317015>
- [16] Zhang, Z., Yao, L., Yang, J., Wang, Z.K. and Du, G. (2018) PI3K/Akt and HIF-1 Signaling Pathway in Hypoxia-Ischemia (Review). *Molecular Medicine Reports*, **18**, 3547-3554. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9375>
- [17] Lorenzo, F.R., Huff, C., Myllymaki, M., et al. (2014) A Genetic Mechanism for Tibetan High-Altitude Adaptation. *Nature Genetics*, **46**, 951-956. <https://doi.org/10.1038/ng.3067>
- [18] Miikkulainen, P., Hogel, H., Seyednasrollah, F., et al. (2019) Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-Prolyl Hydroxylase 3 (PHD3) Maintains High HIF2A mRNA Levels in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 3760-3771. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004902>
- [19] Semenza, G.L. (2020) The Genomics and Genetics of Oxygen Homeostasis. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **21**, 183-204. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-111119-073356>
- [20] 李斌. HMGB1、VEGF-A 在高原红细胞增多症中的表达研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2021.
- [21] 潘珍珍. 基于益气补血法探究当归、黄芪醇提物对 4T1 乳腺癌小鼠血清及肿瘤组织 IL-10 和 TGF- β 1 的影响[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
- [22] Perry, J.M., Harandi, O.F., Porayette, P., et al. (2009) Maintenance of the BMP4-Dependent Stress Erythropoiesis Pathway in the Murine Spleen Requires Hedgehog Signaling. *Blood*, **113**, 911-918. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-03-147892>
- [23] Harandi, O.F., Hedge, S., Wu, D.C., Mckeone, D. and Paulson, R.F. (2010) Murine Erythroid Short-Term Radioprotection Requires a BMP4-Dependent, Self-Renewing Population of Stress Erythroid Progenitors. *Journal of Clinical Investigation*, **120**, 4507-4519. <https://doi.org/10.1172/JCI41291>
- [24] Ma, J., Ji, L., Li, Z., et al. (2019) Downregulation of Intrinsic Apoptosis Pathway in Erythroblasts Contributes to Excessive Erythrocytosis of Chronic Mountain Sickness. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **76**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.01.002>
- [25] Croce, C.M. (2009) Causes and Consequences of MicroRNA Dysregulation in Cancer. *Nature Reviews Genetics*, **10**, 704-714. <https://doi.org/10.1038/nrg2634>
- [26] Adams, B.D., Kasinski, A.L. and Slack, F.J. (2014) Aberrant Regulation and Function of MicroRNAs in Cancer. *Current Biology*, **24**, R762-R776. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.06.043>
- [27] Jafari, M., Ghadami, E., Dadkhah, T. and Akhavan-Niaki, H. (2019) PI3k/AKT Signaling Pathway: Erythropoiesis and Beyond. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 2373-2385. <https://doi.org/10.1002/jcp.27262>
- [28] Rasmussen, K.D., Simmini, S., Abreu-Goodger, C., et al. (2010) The miR-144/451 Locus Is Required for Erythroid Homeostasis. *Journal of Experimental Medicine*, **207**, 1351-1358. <https://doi.org/10.1084/jem.20100458>
- [29] Mukai, N., Nakayama, Y., Murakami, S., et al. (2018) Potential Contribution of Erythrocyte MicroRNA to Secondary Erythrocytosis and Thrombocytopenia in Congenital Heart Disease. *Pediatric Research*, **83**, 866-873. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.327>
- [30] 付成冰. 高原红细胞增多症患者有核红细胞 GATA-1 与 miR-451a 表达的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 西宁: 青海大学, 2020.
- [31] Fujiwara, T. (2017) GATA Transcription Factors: Basic Principles and Related Human Disorders. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **242**, 83-91. <https://doi.org/10.1620/tjem.242.83>
- [32] Lentjes, M.H., Niessen, H.E., Akiyama, Y., et al. (2016) The Emerging Role of GATA Transcription Factors in Development and Disease. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **18**, e3. <https://doi.org/10.1017/erm.2016.2>
- [33] 黄河. 急性高山病和高原红细胞增多症的 microRNA 表达特征及其病理生理学意义研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2020.
- [34] 赵万花, 王平义, 顾霞, 等. 高原低氧相关疾病的防治新靶点: HIF-1 α [J]. *西北国防医学杂志*, 2021, 42(7): 625-630.
- [35] 王阶, 滕菲, 刘咏梅, 等. 血塞通对冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者 microRNA 的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(19): 11-16.

-
- [36] Wang, Y., Zhao, N., Xiong, Y., *et al.* (2020) Downregulated Recycling Process But Not De Novo Synthesis of Glutathione Limits Antioxidant Capacity of Erythrocytes in Hypoxia. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 7834252. <https://doi.org/10.1155/2020/7834252>
- [37] 王琼, 格桑罗布, 刘媛. 慢性高原红细胞增多症不同体液因子的研究进展[J]. 西藏医药, 2021, 42(3): 151-153.
- [38] 刘培. 基于 PI3K/AKT 通路研究四君子汤调节 2 型糖尿病糖脂代谢紊乱的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [39] Meng, T., Li, X., Li, C., *et al.* (2022) Natural Products of Traditional Chinese Medicine Treat Atherosclerosis by Regulating Inflammatory and Oxidative Stress Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 997598. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.997598>
- [40] 何浩文. 藻酸双脂钠联合丹参川芎嗪治疗高原红细胞增多症的疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(19): 140-141.
- [41] Kuck, L., Grau, M., Bloch, W. and Simmonds, M.J. (2019) Shear Stress Ameliorates Superoxide Impairment to Erythrocyte Deformability with Concurrent Nitric Oxide Synthase Activation. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 36. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00036>
- [42] Smith, T.G., Talbot, N.P., Privat, C., *et al.* (2009) Effects of Iron Supplementation and Depletion on Hypoxic Pulmonary Hypertension: Two Randomized Controlled Trials. *The Journal of the American Medical Association*, **302**, 1444-1450. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1404>