

慢性高原病相关细胞因子研究进展

李梦醒, 李文倩*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月7日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月11日

摘要

慢性高原病是由高原低压缺氧引起的一种高原特发性疾病。由于高原病的发病机制十分复杂, 仍有许多问题迄今尚不清楚。近年来的许多研究显示, 慢性高原病患者血浆中部分细胞因子水平发生变化, 本文通过对参与高原病相关细胞因子最新的研究进展进行综述, 为进一步探讨高原病的发病机制和寻找新的治疗靶点提供新思路。

关键词

慢性高原病, 促红细胞生成素, 缺氧诱导因子-1, 白细胞介素, 血管内皮生长因子, 巨噬细胞炎症蛋白-1 α

Research Progress of Cytokines Related to Chronic High Altitude Disease

Mengxing Li, Wenqian Li*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 7th, 2023; accepted: Apr. 1st, 2023; published: Apr. 11th, 2023

Abstract

Chronic high altitude disease is a kind of high altitude idiopathic disease caused by low altitude hypoxia. Because the pathogenesis of plateau disease is very complex, there are still many problems that are still unclear. In recent years, many studies have shown that the level of some cytokines in the plasma of patients with chronic plateau disease has changed. This article reviews the latest research progress of cytokines involved in plateau disease, providing new ideas for further exploring the pathogenesis of plateau disease and finding new therapeutic targets.

*通讯作者。

Keywords

Chronic Mountain Sickness, Erythropoietin, Hypoxia-Inducing Factor-1, Interleukin, Vascular Endothelial Growth Factor, Macrophage Inflammatory Protein-1 α

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(chronic mountain sickness, CMS)是长期生活在海拔 2500 米以上高原的世居者或移居者对高原低氧环境逐渐失去习服而导致的临床综合征,主要表现为红细胞增多,血红蛋白增加(女性 Hb \geq 190 g/L, 男性 Hb \geq 210 g/L),曾用名高原红血细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC) [1]。是久居高原低氧环境中红细胞过度代偿性增生的一种常见的高原慢性病,高原低压缺氧是导致 HAPC 的主要原因,但对其发病机制目前还没有相关研究将其阐明清楚[2],其临床表现主要为各器官供氧减少引起运动耐量下降,包括头痛、头晕、气短、胸闷、腹胀、腹痛、乏力、关节痛、厌食、消瘦、记忆力减退、失眠、手足麻木或胀痛感等。通常伴有中度或重度肺动脉高压,在病程晚期可演变成严重的肺心病和充血性心力衰竭[3]。

目前全球约有 1.4 亿人长期居住在海拔大于 2500 m 的地区,主要分布在我国的青藏高原、埃塞俄比亚高原和南美安第斯山脉等区域[4]。我国有世界上最为博大高耸的青藏高原,而且居住着数量最大的高原人类群体。因此,低氧对人类的影响是我国高原生命科学中要解决的重点课题,其中高原病的防治,特别是 CMS 的发病机制及其防治尤为重要,因其对高原人的健康水平、生命质量和劳动能力造成严重影响[5]。

高原红细胞增多症发病机制非常复杂,目前仍未能完全明了。总的来说,是由于高原机体低 PaO₂、低 SaO₂、高 PaCO₂、高碳酸血症等引发细胞内超微病理变化,刺激低氧诱导因子、部分炎症因子和 EPO 的高表达,诱发造血干细胞增殖、分化,致使血液中 Hb、RBC、HCT 升高,满足组织器官耗氧,以适应对外界低氧低压环境的恶劣[6]。在低氧条件下 HIF-1 α 被激活,并促进包括 EPO 在内的下游基因的转录激活[7] [8],导致细胞在低氧状况下的生存能力提高,并生成大量组织血管,红细胞产量增加,进而发生高原红细胞增多症。Yu 等[9]在细胞实验中也证明, EPO 是 HIF-1 α 的下游靶基因。有学者提出某些炎症细胞因子的表达变化可能诱导或介导了 HIF-1 α 及 EPO 等表达。而且有研究发现 HAPC 患者血浆 EPO 水平虽然明显高于平原健康对照组,且外周血 Hb 含量存在明显正相关;但同时发现高原移居健康对照组血浆 EPO 水平与 HAPC 患者的差异并无统计学意义,且高原健康对照组也未发生 HAPC [10], HAPC 骨髓红系祖细胞体外培养时发现,红系祖细胞集落数随着 EPO 浓度的增加而逐渐增多,但当 EPO 浓度超过一定限度后红系祖细胞集落数不再增加,提示血浆 EPO 水平的高低并不是 HAPC 的惟一发病因[11]。周其全等[12]利用放射免疫法检测急性高原病,发现 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 明显高于高原健康人群;唐琼琳[13]等利用悬浮芯片蛋白法检测模拟不同海拔高度大鼠缺氧 12、24 h 脑皮质细胞因子,发现与平原组比较 MCP-1、IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 及 VEGF 含量均明显升高(P < 0.05),且随时间延长及海拔升高而升高。这些研究均提示,在高原缺氧环境中,部分促炎细胞因子表达上调。

2. 缺氧诱导因子-1 (HIF-1)

HIF-1 α 是 HIF-1 特有的氧调节蛋白, 对 HIF-1 的活性起决定作用[14]。HIF-1 α 在人类 14 号染色体 q21~24 区, 是缺氧信号直接控制的关键因子之一, 由 826 个氨基酸构成。HIF-1 α 能快速参与缺氧应答反应与其自身组成结构有关。HIF-1 α 的 C 末端含有氧依赖降解结构域(ODDD)和反式激活结构域(TAD-C), 以及在有氧条件下能够特异性地定位于细胞核内的核定位信簇[15]。大量研究表明, HIF 是藏族人群适应高原环境的一个重要作用。高原慢性缺氧环境的刺激下, 低氧诱导因子(HIF)的两个亚型(HIF-1、HIF-2)均被显著上调[16], 并对 HAPC 的发病起重要的作用。HIF-1 在低氧环境活化后可调控多个下游基因的表达[17], 增强细胞对低氧耐受能力。李晓娜等[18]研究显示, HAPC 患者血清 HIF-1 α 含量在缺氧环境下高表达; 且 HAPC 患者血清 HIF-1 α 含量与 PMBC HIF-1 α mRNA 显著正相关, 表明 HIF-1 α 在 HAPC 的发生、发展过程中起了很重要的作用。

3. 促红细胞生成素(EPO)

EPO 是相对分子质量为(3.5~4.0) $\times 10^4$ 的糖蛋白, 为促进骨髓红系祖细胞生长、增生、分化和成熟的主要刺激因子。EPO 促进红细胞生成的生物学效应是通过位于骨髓红系祖细胞表面的特异性 EPO 受体(EPOR)介导完成。EPO 与 EPOR 结合后, EPOR 形成二聚体, 再通过信号传导途径调节红系的增生和分化。人类 EPO 基因定位于 7 号染色体长臂 22 区(7q22), 由 166 个氨基酸残基组成[19]。EPO 主要由浅表肾单位的肾小管周围毛细血管内皮细胞或成纤维细胞合成, 也可由肝脏、巨噬细胞、有核红细胞产生, 然而这些肾脏外的产生量还不足总产生量的 10%~15%。EPO 是由低氧诱导产生的。当处于高海拔环境时, 组织细胞缺氧, 受 HIF-1 的诱导及调控, EPO 分泌增加同时, EPO 对未分化的干细胞分化为红系干细胞有促进作用, 进一步促进向成熟的网织红细胞、RBC 增殖, 还可促进对流入末梢血管的血红蛋白的合成[20]。高原低氧条件下, HIF-1 α 和 EPO 基因的氧敏感反应元件相结合, 其元件位于 3'末端的增强子中, 以此启动 EPO 基因开始转录反应, 再根据机体组织细胞对氧的需要量相应的增加其表达, 以此使血红蛋白含量升高, 来提升氧的供应[21]。

4. 白细胞介素

有研究发现, 高原低氧可通过上调 IL-3、IL-6 促进造血干细胞选择性向红系分化, 进而诱导非 EPO 依赖性红细胞增生。IL-3、IL-6 在 HAPC 发病过程中可能起一定作用[22], IL-6 是目前发现的功能最广泛的细胞因子之一, 与机体炎症反应程度密切相关。基于人群和动物模型的研究结果都证实了高原暴露能够刺激 IL-6 的产生, 并参与了高原脑水肿、高原肺水肿、血脑屏障障碍、心肌肥厚等病理生理过程。由高原低氧刺激的 IL-6 受到神经内分泌的调控[23]。莎珍等[24]研究发现藏、汉两族高原红细胞增多症患者中的 IL-6 的含量较健康人大幅度增高, 提示 IL-6 表达量与是否是高原红细胞增多症患者有关。另外, IL-6 还是一种防御性多向活性的细胞因子, 具有广泛抑制炎症反应和免疫调节功能。高海拔人群出现 RBC 及 HGB 代偿性的增加, 可能是由 IL-6 介导的一系列炎症因子调控 EPO 的结果[25]。IL-3 是由活化的 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞产生, 能和其他造血因子协同作用刺激多系造血干祖细胞增殖的特异性因子[26]。在其他细胞因子如 IL-5、粒-巨细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、血栓素和 EPO 的协同下, 刺激红系、巨核系、粒系和单核系细胞克隆的形成。和 EPO 相互协作刺激红系细胞的发育, 刺激早期红系祖细胞的增殖和分化。在接受化疗的患者中观察到 IL-3 有刺激嗜中性粒细胞、网织红细胞和血小板形成的作用, 还能调节辅助 T 淋巴细胞发育、提高炎症因子干扰素 γ 的水平, 刺激血管平滑肌迁移和增殖[27]。于前进等运用蛋白芯片检测数据显示, HAPC 患者较同高原正常人比较, AAH-IN 能够检测的 40 种血清炎症细胞因子中, IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-15、IL-16、MCP-1、TNF- α 的表达明显上调($P < 0.01$ 或 0.05)其余 33 种则

无明显变化,提示上述炎症因子可能参与了 HAPC 发病过程[28]。马筱洁等[29]采用多重微球流式免疫荧光发光法和酶联免疫吸附试验检测血清多项细胞因子,结果提示与平原组相比,高原组血清白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-17A 水平较高($P < 0.05$),其研究结果表明了当机体处于高原缺氧状态时,血清 IL-6、IL-8、IL-17A 水平升高,表明高原缺氧后外周血循环存在炎症细胞因子表达。

5. 血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF 是最关键的血管生长促进因子,缺氧是 VEGF 表达的最主要的调节因素之一。既往研究证明,在缺氧条件下 VEGF 诱导内皮细胞有丝分裂敏感性增加,是由于 VEGF 特异性受体 KDR 的酪氨酸磷酸化作用加强,缺氧时 KDR 升高 13 倍,而 KDR 与 VEGF 的结合力不变,说明缺氧不仅诱导 VEGF 的增加,也通过旁分泌诱导 VEGFR 数量和功能的增加致使 VEGF 的生物效应增强[30]。Walter 等[31]在比较不同海拔高度人群的 VEGF,认为高海拔可诱导 VEGF 释放。王洪斌等[32]用 ELISA 法测定居住在海拔 4500m 的汉、藏族男性和女性 HAPC 及各自健康对照组血浆 VEGF 水平,结果表明 HAPC 患者 VEGF 水平高于健康对照组,汉族高于藏族,男性高于女性,有显著性和极显著性差异;在健康对照组中,藏族男性高于女性,但汉族男性和女性相比无差异。表明高原缺氧能诱导 VEGF 分泌增多,VEGF 在肺动脉高压、低氧适应调节剂并发症中可能发挥了重要作用。

6. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)

MIP-1 α 相对分子量 8×10^3 kd; 在不同环境因素下, MIP-1 α 可由不同细胞刺激产生,如单核-巨噬细胞、类皮细胞、中性粒细胞、成纤维细胞等。其可趋化和活化单核-巨噬细胞、嗜碱性粒细胞 IgE 活化的肥大细胞、T 淋巴细胞、DC、嗜酸性粒细胞等,增强各类相应细胞表面活性的表达,并加强与内皮细胞的黏附,进一步趋化经 IL-4 刺激的 B 细胞,从而产生 IgE 和 IgG4,以提高免疫功能[33]。MIP-1 α 也能够诱导 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎性介质的生产,这说明 MIP-1 α 在炎症因子网络中具有重要作用[34]。在高海拔地区,当机体出现失代偿性红细胞增多时,血浆 MIP-1 α 浓度明显升高,以适应高原低氧反应,说明 MIP-1 α 参与了 HAPC 的病理造血过程[35]。

7. 总结

高原性红细胞增多症作为一种常见的慢性高原病,多年来已有很多关于 HAPC 可能形成机制的研究报道,但是目前对该病发病机理的了解仍然尚未十分清楚;部分细胞因子表达上调,表明这些细胞因子参与了高原红细胞增多症的发生与发展,探究低氧诱导细胞因子在 HAPC 中的潜在作用,以及其中的病理生理机制仍需要研究者多关注。为深入地研究 HAPC 发病机制以及其防治方面提供更多思路。

参考文献

- [1] 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(1): 3-5.
- [2] 单增卓嘎, 李康, 格桑罗布. 高原红细胞增多症的相关研究进展[J]. 西藏医药, 2015, 36(4): 82-85.
- [3] 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.
- [4] 董兆梅, 郝玉姣, 张元元. 高原性红细胞增多症的治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(8): 1309-1312.
- [5] 吴天一. 我国青藏高原慢性高原病研究的最新进展[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(5): 321-323.
- [6] 于前进, 孔佩艳. 高原红细胞增多症发病机制的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2014, 37(1): 74-77.
- [7] Benderro, G.F., Sun, X., Kuang, Y., et al. (2012) Decreased VEGF Expression and Microvascular Density, but Increased HIF-1 and 2 α Accumulation and EPO Expression in Chronic Moderate Hyperoxia in the Mouse Brain. *Brain Research*, 1471, 46-55. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.06.055>

- [8] Liu, C., Shi, Y., Han, Z., *et al.* (2003) Suppression of the Dual-Specificity Phosphatase MKP-1 Enhances HIF-1 Trans-Activation and Increases Expression of EPO. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **312**, 780-786. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.10.186>
- [9] Yu, Y., Ma, L., Zhang, H., *et al.* (2020) EPO Could Be Regulated by HIF-1 and Promote Osteogenesis and Accelerate Bone Repair. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **48**, 206-217. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1699827>
- [10] 李素芝, 牟信兵, 薛增军, 郑碧海. 高原红细胞增多症患者血清 EPO 含量变化及其意义[J]. 高原医学杂志, 1998(3): 32-33.
- [11] Ronzoni, L., Bonara, P., Rusconi, D., *et al.* (2008) Erythroid Differentiation and Maturation from Peripheral CD34+ Cells in Liquid Culture: Cellular and Molecular Characterization. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **40**, 148-155. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2007.07.006>
- [12] 周其全, 刘福玉, 郑碧海, 等. 白细胞与白细胞介素增高在急性高原病并发多器官功能障碍中的作用及临床意义[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(10): 588-592.
- [13] 唐琼琳, 高宏生, 刘丽华, 等. 急性高原缺氧大鼠脑皮质相关细胞因子变化及蕨麻的保护作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(3): 137-140.
- [14] Schmid, T., Zhou, J. and Brune, B. (2004) HIF-1 and p53: Communication of Transcription Factors under Hypoxia. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **8**, 423-431. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2004.tb00467.x>
- [15] 周文婷. HIF-1 活性调控机制的研究进展[J]. 生理科学进展, 2020, 51(6): 443-448.
- [16] McClain, D.A., *et al.* (2013) Decreased Serum Glucose and Glycosylated Hemoglobin Levels in Patients with Chuvash Polycythemia: A Role for HIF in Glucose Metabolism. *Journal of Molecular Medicine*, **91**, 59-67. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0961-5>
- [17] Johnson, R.S. and Weidemann, A. (2008) Biology of HIF-1 α . *Cell Death & Differentiation*, **15**, 621-627. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.12>
- [18] 李晓娜, 任海林, 马德庆, 等. 高原红细胞增多症患者外周血低氧诱导因子-1 α 水平的检测[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(5): 388-389.
- [19] 冯玫, 李玉翠. EPO 与 EPO 受体的研究进展[J]. 白血病·淋巴瘤, 2005, 14(4): 254-256.
- [20] Vizcardo-Galindo, G., Leon-Velarde, F., Villafuerte, F.C. (2020) High-Altitude Hypoxia Decreases Plasma Erythropoietin Soluble Receptor Concentration in Lowlanders. *High Altitude Medicine & Biology*, **21**, 92-98. <https://doi.org/10.1089/ham.2019.0118>
- [21] Xie, Y., Shi, X., Sheng, K., *et al.* (2018) 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>
- [22] Li, P., *et al.* (2011) Regulation of Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Is Involved in High-Altitude Erythrocytosis. *Experimental Hematology*, **39**, 37-46.
- [23] 史子毕, 朱玲玲. IL-6 与高原病的研究进展[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(3): 190-194.
- [24] 莎珍次, 仁布芷, 张世馥. 高原红细胞增多症患者血细胞中 IL-6 的研究[J]. 中华血液学杂志, 2003(4): 42-43.
- [25] Querido, J.S., Sheel, A.W., Cheema, R., *et al.* (2012) Effects of 10 Days of Modest Intermittent Hypoxia on Circulating Measures of Inflammation in Healthy Humans. *Sleep and Breathing*, **16**, 657-662. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0555-4>
- [26] Kritas, S.K., Saggini, A., Cerulli, G., *et al.* (2014) Interrelationship between IL-3 and Mast Cells. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **28**, 17-21.
- [27] Zbigniew, S., Anna, L., Czes Aw, G., *et al.* (2014) Hematological Parameters, and Hematopoietic Growth Factors: Epo and IL-3 in Response to Whole-Body Cryostimulation (WBC) in Military Academy Students. *PLOS ONE*, **9**, e93096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093096>
- [28] 于前进, 孔佩艳, 曾东风, 等. 蛋白芯片检测高原红细胞增多症患者血清炎症细胞因子表达的探索研究[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(3): 251-255.
- [29] 马筱洁, 马聪聪, 刘鸿春, 等. 高原移居与返回平原青年人群血液生化及细胞因子指标分析[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(24): 3001-3005.
- [30] 王宇亮, 高钰琪, 刘福玉. 模拟高原缺氧不依赖肺动脉高压促进大鼠右心室 ACE2 的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25(7): 1298-1302.
- [31] Walter, R., Maggiorini, M., Scherrer, U., *et al.* (2001) Effects of High-Altitude Exposure on Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Man. *European Journal of Applied Physiology*, **85**, 113-117.

<https://doi.org/10.1007/s004210100419>

- [32] 王洪斌, 李素芝, 姚文新, 等. 高原红细胞增多症的 VEGF 变化研究[J]. 西南国防医药, 2006, 16(2): 167-168.
- [33] 于前进, 孔佩艳. 与高原红细胞增多症有关的血清炎症因子的研究进展[J]. 西南国防医药, 2014, 24(9): 1026-1027.
- [34] 孙鑫波, 刘朝东. MIP-1 α 与 MMP-9 在免疫炎症反应中作用及其关系研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(5): 474-477.
- [35] 柴克霞, 贾乃镛, 李占全, 崔森, 杨发满. 高原红细胞增多症患者血浆 MIP-1 α 水平[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(3): 179.