

# 高原红细胞增多症心脏受累机制及超声心动图研究进展

王贵平<sup>1</sup>, 马淑梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

## 摘要

高原红细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)简称高红症, 是发生在高海拔地区人群的一种常见慢性高原疾病。高红症患者因长期缺氧、红细胞过度增多引起心脏多方面的病理改变, 最终导致心脏功能下降及结构变化。本文将从高红症的病理改变、流行病学、心脏受累机制与超声心动图应用进展以及治疗等方面展开综述, 为高红症患者的心脏损伤的诊断及预防提供有用价值。

## 关键词

高原红细胞增多症, 超声心动图, 高原

# Research Progress on the Mechanism of Cardiac Involvement and Echocardiography in High Altitude Polycythemia

Guiping Wang<sup>1</sup>, Shumei Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 13<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 1<sup>st</sup>, 2022; published: Jun. 15<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

High altitude polycythemia (HAPC) is a common chronic altitude disease in high altitude area. The

\*通讯作者。

chronic hypoxia and excessive increase of red blood cells in patients with high altitude polycythemia lead to various pathological changes in the heart and ultimately lead to the decline of cardiac function and structural changes. This article will review the pathologic changes, epidemiology, cardiac involvement mechanism, application progress of echocardiography and treatment in patients with high altitude polycythemia, providing useful value for the diagnosis and prevention of cardiac injury in patients with high altitude polycythemia.

## Keywords

High Altitude Polycythemia, Echocardiogram, Plateau

Copyright © 2022 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. 前言

2004年,在第六届高原医学与高原生理学会议上,提出HAPC的诊断标准:居住在海拔2500 m以上的人群,男性血红蛋白(Hb)浓度 $\geq 21$  g/dL,女性血红蛋白(Hb) $\geq 19$  g/dL [1]。这一诊断又称为“青海标准”。高红症患者轻者出现头痛、头晕、心悸、呼吸困难、失眠、乏力、肌肉关节疼痛等表现,严重者可出现厌食、注意力不集中、健忘等精神症状[1]。因居住于高海拔地区,长期暴露于低氧环境中,机体通过体内调节代偿机制产生大量红细胞,红细胞过多引起血黏度增加、微循环障碍、血栓的形成,致使多个脏器产生缺氧性损伤[2]。高红症一般发病较缓慢、早期症状不典型,尽早了解高红症的病理生理过程以及对心脏结构和功能方面的影响,将为临床提供更好的治疗方案,提高患者的生活质量。

## 2. 流行病学

流行病学调查显示,海拔高度、种族及性别是HAPC发病率的重要影响因素。海拔高度是HAPC致病最重要的影响因子。海拔高度与患病率呈正相关。多数患者一般生活在海拔高于3000米的地区,主要是高原移居人群,高原世居人群少见[1],这跟高原世居居民一直生活在低氧环境中产生了耐受有关。HAPC的发病率存在一定的种族差别。有研究表明,在高海拔的世居安第斯人和移居高原的汉族人HAPC的发病率要高于在世居高原的藏族人群[3]。另外,海拔高度相同的情况下,HAPC在男性中的发病率要明显高于女性。这是因为雄激素在低氧时通过刺激促红细胞生成素的生成,进而使体内红细胞数目增多[4]。

## 3. 发病机制及病理生理改变

机体通过多个代谢途径致使高红症的发生。1) 红细胞过度增多。缺氧引起体内红细胞的过度增多是HAPC发生的主要原因。缺氧是影响EPO(促红细胞生成素)合成和分泌最重要的因素。缺氧时,主要由肾脏分泌的EPO增加,促使红细胞生成和成熟的速率加快[5]。同时,低氧环境下,低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的表达增加。研究证实骨髓中红系细胞的增殖与HIF的表达增加有关,HIF表达增加,红系细胞大量增值[6] [7]。体内还有一些引起红细胞生成增多的因子,如血管内皮生长因子、内皮素-1等,也受慢性缺氧刺激表达增加[8]。2) HAPC患者血浆炎症因子水平增高,加速骨髓造血,促使红细胞过度增殖,这与机体缺氧及微循环受损有关[9] [10]。目前认为缺氧是HAPC发病最重要的原因。红细胞过度增多时,机体就会由生理状态转变为病理状态,血液黏稠度增高,血流减慢,血容量增加,微循

环出现障碍, 进而加重组织器官缺氧, 致使心、脑、肾等多个器官损害[11]。

## 4. 高红症的心脏改变机制及超声心动图在高红症中的应用进展

### 4.1. 高红症的心脏受累机制

1) 缺氧对心肌细胞损伤的直接作用。心肌细胞耗氧量大, 对氧的依赖性以及缺氧的敏感性非常高。心脏的血液供应主要来自冠脉循环。长期缺氧情况下, 冠脉血流量不能满足心肌代谢需要, 就会引起心肌细胞缺氧缺血性坏死, 甚至梗死, 导致心肌收缩功能下降。同时, 心室的顺应性减低, 使心室负荷加重, 心室肥大, 严重时发生心力衰竭。2) 缺氧初期, 交感神经兴奋, 使得心肌收缩力增强, 但长期缺氧状态下心肌的舒缩功能减弱, 心肌收缩力减弱, 心输出量降低。3) 慢性长期缺氧使得肺血管收缩, 同时引起管壁增厚、管腔狭窄, 致使肺血管结构重建及肺循环阻力增加, 导致持续的肺动脉高压。持续的肺动脉高压加上血液的黏稠度增加, 进一步加重右心负荷, 右心室心肌肥大、增生, 导致右心室壁肥厚甚至发生心衰。4) 缺氧导致的人体红细胞和血红蛋白增多对血压存在一定的影响, 从而促使心脏结构发生改变[12]。

### 4.2. 超声心动图在高红症中的应用进展

随着对高红症患者心脏损伤的研究越来越多, 影像学新技术的发展也为高红症患者心脏结构及功能变化提供了更多有利的临床价值。有研究结果显示, CMR (心脏磁共振)技术在评价高红症患者的心脏各方面都有重要的价值, 但是 CMR 价格昂贵, 而超声心动图因其无辐射、重复性强、操作便捷等特点成为心脏功能及结构的首选检查方法。大多研究者对于左心的研究较多且深入, 但对右心疾病的研究常被忽视, 而更早诊断右心系统的问题, 可以提高治疗效果及预后。因此, 我们应该尽早重视高红症患者心脏改变的特点, 尤其是右心结构及功能的改变对于人体的影响。超声二维斑点追踪技术(two-dimensional speckle tracking echocardiography, 2D-STE) 是超声心动图发展与更新的一项新技术, 它是在超声二维成像的基础上, 通过逐帧追踪心肌回声斑点并对其进行定量分析, 并描绘出心肌的运动轨迹, 计算心肌各节段的应变[13] [14]。研究表明, 2D-STE 在评估右心室功能方面比传统右室参数如三尖瓣环收缩期位移、三尖瓣环收缩期峰值速度、右室面积变化分数等更加准确、敏感, 有助于评估右心室收缩功能不全, 在很多心脏疾病的诊治中能发挥更重要的作用[15]。徐芳[16]通过 2D-STE 检查对肺动脉高压患者右心室功能进行分析, 表明此技术可准确评估肺动脉高压患者右心室收缩功能的变化。一些研究证实, 2D-STE 中的右室应变参数对肺动脉高压的患者具有预测预后的价值[17] [18] [19]。罗朝忠[20]利用超声检查对高红症患者心脏的研究发现, 高红症患者心脏改变主要为右心室扩大、右心室肥厚、肺动脉高压。相关研究表明斑点追踪技术在评价右室功能方面与 CMR 有良好的相关性[21] [22], 甚至戴欣[23]等的研究表面 2D-STE 技术较 CMR 能更准确地评估肺动脉高压患者右心功能, 可为临床治疗提供参考依据。目前通过 2D-STE 对高红症患者的右心室功能变化研究较少, 将这新技术准确运用到高红症患者右心室功能改变中, 可以为临床预防和诊治此病提供更有利的价值。

## 5. 高红症的治疗研究进展

高原病对我国很多人群的生活及工作带来了严重的影响, 因此 HAPC 的治疗也是至关重要的。高红症患者回到平原后, 临床症状会逐渐减轻甚至消失。高压氧(HBO)治疗能够提高血液及组织的氧含量, 改善组织缺氧, 对急慢性高原病具有明显治疗效果, 张青[24]等对 HAPC 患者进行高压氧(HBO)治疗后, 红细胞计数、血红蛋白及红细胞容积均降低, 血液黏滞度降低、微循环改善。放血疗法也是 HAPC 的一种治疗方法, 放血疗法会降低红细胞容积, 减轻症状[25], 但是放血疗法也会引起缺铁及肺血管压力增高

[26]. 通过一些药物的治疗也可以改善 HAPC 患者的症状。中医上高红症不能定义为某病, 但其属“高原血瘀证”, 中医药治疗高红症在辨证论治的基础上, 加用活血化瘀药物, 同时针对病因及临床表现的不同, 兼以益气、养阴、利湿、化浊等[27]。藏医药主要结合吸氧、放血、中医药等方法联合治疗, 效果比较好。目前临床最首选的藏药复方是二十五味余甘子丸, 还有一些复方制剂如十八味檀香丸、十五味沉香丸等及藏药单方, 如藏红花、红景天等, 对预防及治疗 HAPC 有很好的作用[28]。西药治疗 HAPC 主要机制是使肾脏合成分泌 EPO 减少, 抑制红细胞的生成, 减轻缺氧症状。目前临床应用较多的是大豆异黄酮, 它属于一种植物类雌激素药物, 高亮[2]等通过大豆异黄酮对 HAPC 患者进行治疗发现, 大豆异黄酮可以调节和改善 HAPC 患者体内氧自由基代谢, 还能降低患者体内血红蛋白水平, 对 HAPC 有明显的治疗作用。

## 6. 总结

随着 HAPC 发病率的不断增加, HAPC 对高海拔地区人群身体各方面带来的不利影响不可忽视。近年来, 研究者对 HAPC 的发病机理和诊断治疗进行了不断的研究探讨, 从而为临床提供了有意义的理论支持。同时随着超声心动图新技术的不断发展与更新, 使这项技术广泛应用于临床中, 为高红症患者的心脏受累情况提供更高的价值。

## 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, 26(1): 3-5.
- [2] 高亮, 崔建华, 马广全, 曾东风, 孔佩艳. 大豆异黄酮对海拔 5000 m 以上高原红细胞增多症患者氧自由基代谢的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(24): 2528-2529.
- [3] 高钰琪. 高原军事医学[M]. 重庆: 重庆出版社, 2005: 59.
- [4] 刘晓云, 王建国. 20 例高原红细胞增多症骨髓活检病理分析[J]. 高原医学杂志, 2007(3): 56-57.
- [5] Benderro, G.F. and Lamanna, J.C. (2013) Kidney EPO Expression during Chronic Hypoxia in Aged Mice. In: Welch, W.J., Palm, F., Bruley, D.F. and Harrison, D.K., Eds., *Oxygen Transport to Tissue XXXIV*, Springer, New York, 9-14. [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4989-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4989-8_2)
- [6] Brignole, F., Pisella, P.J., Goldschild, M., De Saint Jean, M., Goguel, A. and Baudouin, C. (2000) Flow Cytometric Analysis of Inflammatory Markers in Conjunctival Epithelial Cells of Patients with Dry Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **41**, 1356-1363.
- [7] Haase, V.H. (2013) Regulation of Erythropoiesis by Hypoxia-Inducible Factors. *Blood Reviews*, **27**, 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2012.12.003>
- [8] 张清花, 张泉龙, 李茂星, 贾正平, 邱建国, 周璐, 尉丽力. 糖皮质激素变化对高原急性缺氧后脑损伤的影响[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(1): 21-23.
- [9] 于前进, 孔佩艳, 曾东风, 沈照华, 朱丽丹, 胥全宏, 宋虎. 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.
- [10] 高亮, 王旭萍. 驻海拔 5000m 以上高原红细胞增多症患者血清炎症因子变化分析[J]. 高原医学杂志, 2018, 28(3): 64.
- [11] 杜亚利, 白海. 高原红细胞增多症及发病机制[J]. 西北国防医学杂志, 2015, 36(6): 388-390.
- [12] 金玉华, 刘争建, 张寅, 周军, 王立志, 张雪红. 高海拔地区红细胞增多对原发性高血压患者血压和心脏重构的影响[J]. 临床荟萃, 2009, 24(11): 944-946.
- [13] 庄磊, 王伟娟, 张霞, 颜社平. 二维斑点追踪成像技术评价肺动脉高压患者左房功能的研究[J]. 临床超声医学杂志, 2016, 18(8): 521-524.
- [14] 冯益萍, 芮逸飞, 范莉, 黄俊. 二维斑点追踪成像对肺动脉高压患者右室长轴收缩功能的诊断价值[J]. 临床超声医学杂志, 2014, 16(5): 322-324.
- [15] 朱云琴, 朱永胜. 斑点追踪技术在右心疾病中的应用[J]. 心脏杂志, 2019, 31(5): 606-609.

- [16] 徐芳, 史登刚, 姚宏, 支芬燕, 陈道芳, 任晓玲, 邵兴然, 郭强. 2D-STI 评价肺动脉高压患者右心室功能的效果分析[J]. 西南国防医药, 2018, 28(6): 576-578.
- [17] Fine, N.M., Chen, L., Bastiansen, P.M., Frantz, R.P., Pellikka, P.A., Oh, J.K., *et al.* (2013) Outcome Prediction by Quantitative Right Ventricular Function Assessment in 575 Subjects Evaluated for Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **6**, 711-721. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000640>
- [18] Haecck, M., Scherptong, R., Marsan, N.A., Holman, E.R., Schalij, M.J., Bax, J.J., *et al.* (2012) Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Peak Systolic Strain in Patients with Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, **5**, 628-636. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.971465>
- [19] Shukla, M., Park, J.-H., Thomas, J.D., Delgado, V., Bax, J.J., Kane, G.C., *et al.* (2018) Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 1069-1078. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.04.016>
- [20] 罗朝忠. 慢性高原红细胞增多症患者心脏结构改变的病例对照研究[D]: [硕士学位论文]. 拉萨: 西藏大学, 2018.
- [21] Focardi, M., Cameli, M., Carbone, S.F., Massoni, A., De Vito, R., Lisi, M., *et al.* (2015) Traditional and Innovative Echocardiographic Parameters for the Analysis of Right Ventricular Performance in Comparison with Cardiac Magnetic Resonance. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, **16**, 47-52. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu156>
- [22] Genovese, D., Rashedi, N., Weinert, L., Narang, A., Addetia, K., Patel, A.R., *et al.* (2019) Machine Learning-Based Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Size and Function: Validation against Cardiac Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **32**, 969-977. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.04.001>
- [23] 戴欣, 刘晓莹, 王惠秋, 张文, 魏淼. 二维斑点追踪技术与心脏 MRI 评估肺动脉高压患者右心功能的对比研究[J]. 临床超声医学杂志, 2021, 23(6): 427-431.
- [24] 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.
- [25] Colovic, N., Lekovic, D. and Gotic, M. (2016) Treatment by Bloodletting in the Past and Present. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo*, **144**, 240-248. <https://doi.org/10.2298/SARH1604240C>
- [26] Smith, T.G., Talbot, N.P., Privat, C., Rivera-Ch, M., Nickol, A.H., Ratcliffe, P.J., *et al.* (2009) Effects of Iron Supplementation and Depletion on Hypoxic Pulmonary Hypertension: Two Randomized Controlled Trials. *JAMA*, **302**, 1444-1450. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1404>
- [27] 高原红细胞增多症中医临床诊疗指南[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(3): 205-216.
- [28] 更藏加, 尕藏措, 王毓杰, 德洛, 张静, 邝婷婷, 张艺. 高原红细胞增多症的藏医诊治特色概述[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(8): 1424-1429.