

# 慢性高原病红细胞寿命测定的研究进展

李志华, 李文倩\*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月29日; 录用日期: 2022年8月21日; 发布日期: 2022年9月1日

## 摘要

慢性高原病: 是高原地区比较常见的一种慢性高原病, 严重危害着高原人群的身心健康。近年来, 国内外许多学者对高原红细胞增多症发病机制做了较多的研究, 但红细胞增多的机制是红细胞过度增殖还是凋亡减少, 哪个发挥重要的作用目前还存在争议, 两者之间是否存在差异性, 故检测其红细胞寿命及相关检验指标, 研究红细胞寿命在临床的意义。

## 关键词

慢性高原病, 红细胞寿命, 红细胞寿命测定, 一氧化碳呼气试验

# Research Progress of Red Blood Cell Survival Measurement in Chronic Mountain Sickness

Zhihua Li, Wenqian Li\*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 29<sup>th</sup>, 2022; accepted: Aug. 21<sup>st</sup>, 2022; published: Sep. 1<sup>st</sup>, 2022

## Abstract

**Chronic mountain sickness: it is a common chronic mountain sickness in plateau area, which seriously harms the physical and mental health of plateau people. In recent years, many scholars at home and abroad on the plateau have done more research on the pathogenesis of the disease of growth in quantity of red blood cells. However, whether the mechanism of erythrocytemia plays an important role is still controversial, and whether there is a difference between the two. Therefore, the red blood cell survival and related test indicators were tested to study the clinical significance of red blood cell survival.**

\*通讯作者。

## Keywords

Chronic Mountain Sickness, Red Blood Cell Survival, Red Blood Cell Survival Measurement, Carbon Monoxide Breath Test

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. 引言

慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)是高原低氧环境下发生的常见病, 曾用名高原红血细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)是世居者或移居者长期生活在海拔 2500 m 米以上, 而对高原低氧环境逐渐失去习服而引起的临床综合征, 其特点过度红细胞增多症(“青海标准”女性 Hb  $\geq$  190 g/L, 男性 Hb  $\geq$  210 g/L) [1]和严重的低氧血症[2]。临床上主要表现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[3]。通常伴有中度或重度肺动脉高压, 可能演变为肺心病并导致充血性心力衰竭。

## 2. 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提出高原红细胞增多(HAPC)国际诊断标准(青海标准), 即男性血红蛋白浓度  $\geq$  210 g/L, 女性血红蛋白浓度  $\geq$  190 g/L, 可诊断为(HAPC) [3] [4]。

## 3. 发病率

目前世界上约有 1.4 亿人群生活在高海拔地区(海拔大于 2500 m), 主要分布在青藏高原、埃塞俄比亚高原和南美安第斯山脉等区域。高海拔地区, 气压低, 氧气含量少, 据文献报道, 有 1.2%~33%的高海拔地区人群不适应这个低氧环境, 容易发生高原性红细胞增多症(HAPC)。随着经济发展、文化交流、高原旅游业的兴起、国家西部大开发战略的实施、国防建设、物质输入和输出的不断增加, 进入高原人员数量迅速地增长。但当中一部分人却因不适应高原低氧环境而面临罹患慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)的高危风险, 可视为高原适应不良的事件[2]。另一方面当慢性高原病患者移居至低海拔地区或平原后, 临床症状会逐渐消失, 但当他们回到高海拔地区, 症状又会重新出现。未来很有可能使我国高原地区的慢性高原病(CMS)公共卫生问题变得突出, 严重者可制约劳动力、地区建设和经济发展。因此 CMS 的治疗成为一个亟待解决的问题[3]。

## 4. 机制

### 4.1. 病理生理

慢性高原病的发病机制较为复杂, 其发病过程是相对比较缓慢的, 主要包括人群的慢性缺氧暴露和遗传易感性。高原地区地理环境特殊, 存在高原低氧和低气压等环境致病因素, 由于低氧和低气压刺激, 机体会产生一系列生理性代偿反应, 如血红蛋白适量增多、通气量增加、心输出量增加、血管密度增加等, 使机体恢复稳态, 从而维持正常的生理活动[5]。随着时间的进一步增加, 机体会由生理性代偿转变为病理性改变, 影响世居和移居人群的心肺功能, 引起红细胞代偿性增生, 导致红细胞增多、血红蛋白合成与分解速率增加, 内源性细胞分解产物增多, 性激素分泌改变, 血流淤滞、流速变慢、组织缺氧加

重、血栓形成,造成心肺负担加重,产生呼吸肌疲劳、水肿等症状[6]。如长时间得不到有效控制和改善,可以引起肺血管壁增厚、狭窄、肺血管重建,从而导致肺动脉高压,进而使右心后负荷增加、右心肥大,进入器官失代偿期可发生高原性脑水肿、高原性肺水肿、高原性心脏病等疾病是,世居高原居民中发病率最高、危害最大的慢性高原病[7] [8]。是世居高原居民中发病率最高、危害最大的慢性高原病[9],其可造成多系统、多器官损害,尤其以心血管系统、神经系统表现明显,引起血压增高、心脏功能减退、肺动脉高压等临床症状[10] [11] [12]。严重影响着高原人员的生活、工作、学习,甚至威胁生命。

## 4.2. 细胞凋亡/增殖失衡

导致 HAPC 发生的重要原因是细胞增殖与凋亡[13]。正常情况下, Fas/FasL 介导的细胞凋亡与 EPO 介导的细胞增生之间相互平衡制约,它们共同维持体内造血环境的稳定,国外早期有学者研究发现正常情况下,成熟红细胞完全耐受 Fas 介导的细胞凋亡,而 FasL 介导生理水平下 EPO 诱导未成熟红细胞凋亡,而在青藏高原缺氧的环境下,EPO 水平明显升高,不能耐受红细胞的正常凋亡,导致红细胞大量增生。Fas 的可溶性分子 sFas 还可竞争性结合 FasL 进而抑制细胞凋亡。在 HAPC 患者中,细胞增殖和凋亡是同时存在增强的,只不过细胞增殖较凋亡相比更甚。HAPC 患者细胞凋亡的增加是机体在高原环境中的保护性机制之一,它对于 HAPC 患者红细胞过度生成、病情进一步发展具有重要的抑制作用。当机体红细胞的增殖长期超过红细胞的凋亡,则机体就会导致 HAPC;若机体红细胞凋亡机制发生紊乱,则 HAPC 进一步加重。红细胞增多的机制是红系过度增殖还是凋亡减少,两者之间是否存在差异性,哪个发挥重要的作用目前还存在争议。故检测红细胞的寿命,研究其在临床的意义[14] [15]。

## 5. 红细胞寿命

红细胞寿命(red blood cell survival, RBCS)是指红细胞自骨髓释放至外周血中的存活时间。生理状态下,红细胞的生成和破坏呈动态平衡,健康成年人 RBCS 平均 115 (70~140) d [16]。病理状态下,无论何种机制介导的红细胞破坏增多(即溶血),均可导致 RBCS 缩短。临床现有反映红细胞破坏增多的实验室指标(如镜检红细胞碎片增多、血浆结合珠蛋白降低、游离血红蛋白升高、血红蛋白尿、含铁血黄素尿、血清未结合胆红素增高、乳酸脱氢酶水平升高等)和因溶血导致骨髓红系代偿性增生的实验室指标(如骨髓红系比例升高、网织红细胞增多)等[17]。RBCS 是红细胞破坏程度或红细胞更新时间的生理标志,是反映红细胞生存状态的重要基础生理指标。任何原因引起的体内红细胞更新或破坏加速均表现为 RBCS 缩短。RBCS 测定是反映红细胞破坏程度最直接、最可靠的指标,对溶血相关疾病的明确诊断和不明原因的贫血鉴别均有极大价值,在血液病鉴别诊断和疗效观察急慢性疾病病情监控和鉴别以及临床诊疗措施的安全性评估等方面均有重要的临床意义。国内科技工作者经过不懈努力研制出能直接测定内源性 CO 呼气试验检测设备,操作流程极大简化,方便快捷,结果稳定、准确,是目前唯一适应临床大规模开展常规检测 RBCS 的方法[18] [19]。近年,应用快速简便的一氧化碳(CO)呼气试验法识别溶血性疾病获得颇多确证[20],辅助临床解决鉴别贫血发病机制中的不显著亚临床溶血状态,有助于指导诊断和治疗[21],红细胞寿命明显缩短,可为溶血性贫血诊断提供直接线索,为诊断溶血性贫血的“金标准”。随着检测手段的逐步完善,红细胞寿命测定技术正在成为临床常规诊断和基础研究的有效工具。由于内源性一氧化碳呼气试验具有“敏感性、及时性、准确性”的优点,现已有许多专家共识推荐运用临床疾病的研究、诊断及疗效评估,如:《红细胞寿命测定在血液系统疾病中的临床应用》这一共识推荐应用内源性 CO 呼气试验法为临床红细胞寿命(RBCS)测定的方法,《红细胞寿命在肿瘤相关性贫血诊断中的特点及临床应用》[22]等许多文献均运用此检测方法在血液系统疾病或非血液系统疾病进行相关性研究[23]。现根据这一专家共识明确指出:① 当红细胞寿命在 70~140 d 范围内时,提示正常,② 当红细胞寿命在 50~70 d

范围时, 提示有溶血, ③ 当红细胞寿命  $< 50$  d 时, 确诊有溶血性发作, 且值越小溶血越严重[16] [19]。

## 6. 研究进展及意义

1) 查阅文献后, 发现缺少关于高原红细胞增多症患者红细胞寿命的相关研究, 虽部分疾病在诊断和反应疾病程度方面已有少量文献的报道, 但影响红细胞寿命改变的机制仍十分不明确, 故红细胞生理病理奥秘尚需不断探索。红细胞寿命测定的研究不仅为探索红细胞在循环血中成熟、存活及清除等生理、病理状态下提供了重要依据, 可为高原红细胞增多症机制的研究提供相关的数据资料[18] [19], 比如: a) 填补高原红细胞增多症患者红细胞寿命数据的空白, b) 为高原红细胞增多症发病机制的研究提供数据支持, c) 观察红细胞寿命变化能否为高原红细胞增多症和真性红细胞增多症等疾病提供鉴别诊断参考。

2) 有利于红细胞寿命测定在红细胞疾病中全覆盖, 推广红细胞寿命测定的临床应用, 为基层初步区分高原红细胞增多症和真性红细胞增多症等疾病、甚至继发性增多症提供经济、无创便捷的临床检测辅助指标。

3) 红细胞寿命测定(呼气试验法)与传统的溶血指标和红细胞寿命测定(标记法)相比有着敏感、精准、及时这三个方面的突出优势, 是诊断溶血的金标准。红细胞寿命测定(呼气试验法)在血液、产科及新生儿科、肾内科、糖尿病科、肿瘤科、体检科等学科均有重要的临床应用价值[18] [19]。随着该指标临床应用的普及和研究的深入, 红细胞寿命(呼气试验法)将成为不可或缺的临床诊疗指标。目前红细胞寿命与许多临床疾病有关, 相关研究较少, 需要进行更深远的探究, 为临床提供更有意义的价值。

## 参考文献

- [1] León-Velarde, F., et al. (2005) Consensus Statement on Chronic and Subacute High Altitude Diseases. *High Altitude Medicine & Biology*, **6**, 147-157. <https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.147>
- [2] 张寒, 等. 高原人群慢性高原病相关分子机制研究进展[J]. 中国临床新医学, 2020, 13(11): 1165-1170.
- [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] 侯云鹏, 等. 慢性高原病诊治研究进展[J]. 人民军医, 2017, 60(12): 1238-1242.
- [5] 高文祥, 高钰琪. 慢性高原病分型、诊断与治疗的研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(5): 431-436.
- [6] 郭文静, 等. 模拟高原低氧环境下大鼠性激素水平及红细胞、血红蛋白的变化研究[J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(5): 321-324.
- [7] 郝玉姣, 等. 乙酰唑胺治疗慢性高原病的疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 海南医学, 2020, 31(9): 1194-1200.
- [8] 谢佳新, 等. 高原驻训人员高原脱适应症发病特征与影响因素调查分析[J]. 西南国防医药, 2021, 31(6): 556-560.
- [9] 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>
- [10] Bai, J., et al. (2015) Incidence and Risk Factors for Myelofibrotic Transformation among 272 Chinese Patients with JAK2-Mutated Polycythemia Vera. *American Journal of Hematology*, **90**, 1116-1121. <https://doi.org/10.1002/ajh.24191>
- [11] 解力, 谢慎威. 慢性高原病与高原肺动脉高压在心脏超声、血常规与血生化等指标的差异研究[J]. 西南军医, 2020, 22(4): 322-325.
- [12] 张诗璇, 等. 高原红细胞增多症分子机制研究的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2020, 49(7): 1149-1154+1158.
- [13] 吴小东, 杜磊. 高原红细胞增多症[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(6): 589-592.
- [14] 刘丽军, 等. 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.
- [15] De Maria, R., et al. (1999) Apoptotic Role of Fas/Fas Ligand System in the Regulation of Erythropoiesis. *Blood*, **93**, 796-803. <https://doi.org/10.1182/blood.V93.3.796>
- [16] 红细胞寿命测定在血液系统疾病中的临床应用中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2019(30): 2321-2324.
- [17] Adegoke, S.A., et al. (2016) Electrocardiographic Abnormalities and Dyslipidaemic Syndrome in Children with Sickle Cell Anaemia. *Cardiovascular Journal of Africa*, **27**, 16-20. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-059>

- 
- [18] Zhang, H.D., *et al.* (2018) Human Erythrocyte Lifespan Measured by Levitt's CO Breath Test with Newly Developed Automatic Instrument. *Journal of Breath Research*, **12**, Article ID: 036003. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aaaf1>
- [19] 普布旺堆, 等. 内源性一氧化碳呼气试验检测高原红细胞增多症患者红细胞寿命[J]. 上海医学, 2021, 44(4): 227-230.
- [20] 高清妍, 叶蕾, 张凤奎. 红细胞寿命检测的临床应用及意义[J]. 中华血液学杂志, 2019(5): 447-448.
- [21] Luo, J.F., *et al.* (2019) Effect of Hemodialysis on the Red Blood Cell Life Span in Patients with End-Stage Kidney Disease. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **23**, 336-340. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12775>
- [22] 梁立莉, 等. 红细胞寿命在肿瘤相关性贫血诊断中的特点及临床应用[J]. 重庆医学, 2022, 51(2): 264-266+270.
- [23] 李美健, 等. CO 呼气试验方式检测 4 种常见恶性血液病红细胞寿命长短分析及检测意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 574-578.