

高原红细胞增多症骨髓造血的影像学研究进展

张耐辉, 鲍海华*

青海大学附属医院影像中心, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月16日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月21日

摘要

高原红细胞增多症是指在高原低氧环境下以红细胞过度增生为特征的疾病, 是高原常见病之一。高原红细胞增多症常引起多个系统、器官的损害, 尤其是骨髓造血系统, 造血功能异常活跃, 以红系细胞过度增殖为主。随着影像技术的不断发展, 为高原红细胞增多症的发生、发展及治疗提供了重要的参考依据。本文就高原红细胞增多症骨髓造血的MRI研究进行综述。

关键词

高原红细胞增多症, 骨髓造血, 磁共振成像

Advances in Imaging Study of Bone Marrow Hematopoiesis in High Altitude Polycythemia

Naihui Zhang, Haihua Bao*

Imaging Center, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 16th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 21st, 2023

Abstract

High altitude polycythemia is a disease characterized by excessive proliferation of red blood cells in the hypoxia environment at high altitude. It is one of the common diseases at high altitude. Polycythemia at high altitude often causes damage to multiple systems and organs, especially in the bone marrow hematopoietic system, where hematopoiesis is extremely active, mainly erythroid cells over-proliferation. With the continuous development of imaging technology, it provides an

*通讯作者。

important reference for the occurrence, development and treatment of polycythemia at high altitude. This article reviews the MRI study of bone marrow hematopoiesis in polycythemia at high altitude.

Keywords

High Altitude Polycythemia, Bone Marrow Hematopoiesis, Magnetic Resonance Imaging

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. 前言

高原红细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)是一种由机体无法适应高海拔(海拔 > 2500 米)引起的临床综合征,通常表现为高血红蛋白血症及低氧血症,由于红细胞过度增生导致血液黏稠度升高、血流阻力增加,伴有头痛、头晕、失眠、疲劳、耳鸣、注意力缺陷、健忘症以及肌肉和关节疼痛等症状及体征[1]。根据第六届国际高原医学和低氧生理学术大会的诊断标准,对于长期居住海拔 > 2500 m 的人,男性血红蛋白(Hb) > 21 g/dl,女性 > 19 g/dl 者诊断为高红症[2]。有关高原红细胞增多症的流行病学调查表明,全世界有超过 1.4 亿人生活在海拔 2500 米以上,平均而言,5%~10%的人有患 HAPC 的风险,且其发病率随着海拔的升高而升高[3]。由于人们对高原地区的发展越来越重视,越来越多的人迁往高海拔地区工作、学习或者旅行,因此高原地区各种疾病的研究也成为了当下的研究热点。本文就高原红细胞增多症的骨髓造血系统改变、骨髓的影像学研究进展进行综述。

2. 高原红细胞增多症的骨髓造血系统改变

长期缺氧是引起 HAPC 的根本原因[4]。由于高海拔地区低温、低压、高紫外线及低氧分压的特殊地理环境,机体的适应性机制会使得高海拔地区的居民适应这种环境,但有些机体的适应机制无法发生作用,进而罹患 HAPC [5]。HAPC 会使得骨髓造血功能异常活跃,尤其是红系细胞增殖[6],其机制可能如下。

1) 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)表达增加。HIF 是一种具有转录活性的核蛋白,是红细胞生成的主要调节因子,在常氧环境中其表达极其不稳定,而在低氧环境中其表达稳定性及活性增加[7]。在高原低氧刺激下,机体的 HIF 水平增加, HIF 会刺激肝脏及肾脏产生促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO),而 EPO 会刺激红系造血细胞的产生,增加骨髓的红细胞生成量,导致外周血中红细胞和红细胞压积升高,血氧饱和度降低[8]。Juan Su 等人[9]在对 HAPC 患者骨髓中 HIF 与红细胞过度增多的相关性研究中表明, HAPC 患者骨髓细胞中 HIF 和 EPO 的 mRNA 和蛋白表达显著高于对照组,因此 HAPC 患者的 HIF 表达水平增加, HIF/EPO 通路的活性增强,进而导致红细胞生成增多。

2) 炎性因子生成增多。在高原低氧地区,活性氧(ROS)和活性氮(RNS)的产生增多,导致氧化应激,氧化应激会使得单核巨噬细胞诱导炎症因子 IL-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)和白细胞介素-8 (IL-8)水平升高。这可能会加速骨髓造血干细胞的增殖并促进过度的红细胞增多[10]。在高原红细胞增多症发病机制中的血清炎症因子谱研究中,白细胞介素-1 β , 白细胞介素-2, 白细胞介素-3, 肿瘤坏死因子 α , MCP-1 和白细胞介素-16 这六种炎症因子与 HAPC 的发生密切相关[11]。王洋[12]的研究表明,较西宁健康人群

相比, 29 名 HAPC 患者的炎症因子 IL-3 水平增高, 这也表明了 HAPC 患者的某些炎症因子水平升高, 进而刺激红细胞的产生。

3) 铁调素降低。铁调素是一种由肝脏合成富含半胱氨酸的抗菌多肽, 在调节铁稳态中起着核心和关键作用[13]。铁调素可以与铁转运蛋白 1 (Fp1) 结合, 铁转运蛋白是肠细胞、肝细胞和巨噬细胞中的跨膜蛋白, 结合后, Fp1 被降解, 导致外源性肠铁摄取和内源性铁释放减少, 从而准确调节体内铁的摄入和循环[14]。有研究表明, 在慢性缺氧刺激下, IL-10 和 IL-22 减少导致铁调素减少, 而铁调素能减少外源性铁摄取和内源性铁释放, 铁调素减少会使得铁供应过剩, 一定程度的铁剩余可促进骨髓红细胞和外周红细胞生成, 也会导致高红症的发生[15]。耿惠[16]在对 32 只 HAPC 大鼠模型的 sTfR 及铁调素表达的研究中表明, 较健康大鼠, HAPC 大鼠的铁调素水平显著降低, 此结果同样也显示铁调素降低, 会促进外源性铁的吸收及储存铁的动员, 铁供给增多使得红细胞生成增多。

3. 骨髓造血系统的影像学研究进展

骨髓存在于中轴骨和长骨的中央腔中, 它是最大的身体器官之一, 占人类总重的 4%~5% [17]。它由造血组织岛和脂肪细胞的混合物组成, 周围环绕着血管窦, 并散布在小梁骨基质网络中, 且它是主要的造血器官和初级淋巴组织, 骨髓是一个动态器官, 随着年龄的增长和造血需求的改变而不断变化[18]。骨髓病变包括创伤、肿瘤、炎症及代谢性疾病等, 均会引起骨髓成分及微观环境的改变, 使得骨髓的正常成分被病理组织取代[19]。近年来, X 线、CT 及 MRI 检查在骨髓病变的诊断及治疗中发挥着重要的作用。

3.1. X 线检查

X 线检查具有无创、操作简单及费用较低等优点, 是目前应用最为广泛的技术, 尤其是在骨骼病变中[20]。早期研究中可知, 当多发性骨髓患者出现骨质破坏及骨质疏松时, 可在 X 线检查中发现异常, 即表明 X 线检查在诊断多发性骨髓瘤中有一定的参考价值[21]。薛红坚[20]的研究中, 对 80 例骨样骨瘤患者的 X 线分析中表明其中有 62 例显示存在瘤巢, 其显示率是 77.5%, 部分瘤巢存在骨化或者钙化影, 周围出现不同程度的骨质硬化。当骨骼疾病只累及骨髓或者只侵犯骨小梁未侵及骨皮质时, X 线检查一般无法显示。

3.2. CT 检查

CT 检查较 X 可以更为清晰的显示病变, 且能在多个平面显示病变, 显示微小改变也更为敏感。常规 CT 主要依靠形态改变及密度 CT 值的改变来诊断疾病, 而无法显示其内骨髓的改变。有研究表明常规 CT 检查能发现多发性骨髓瘤所造成的骨质破坏、软组织肿块等改变[21]。对于骨髓病变的诊断, 能谱 CT 发挥着巨大的作用。能谱 CT 成像是将传统 X 线混合能量分解成 40~140 keV 连续不断的 101 个单能量, 从而获得了不同物质的能谱曲线, 在一定程度上实现了物质定性分离和定量测定[22]。钟文滨[23]等人在利用能谱 CT 对胸腰椎椎体骨髓水肿的分析中表明, 骨髓水肿患者的水基浓度、水 - 钙浓度及钙基浓度与健康对照者均存在差异, 因此能谱 CT 检查能检测出骨髓水肿, 对骨髓病变的检出具有一定参考价值。

3.3. 磁共振成像

磁共振成像(MRI)是监测健康和病理状态下骨髓变化的理想方式, 这要归功于其固有的丰富软组织对比度[24]。MRI 常用于关节、肌肉及骨骼疾病的诊断, 并且也可以用于骨髓病变(如骨髓恶性肿瘤、骨转移瘤、多发性骨髓瘤和压缩性骨折)的诊断与疾病发展及治疗、预后的评价、评估[17]。

扩散加权成像(DWI)是一种定量功能性 MRI 技术, 通过检测组织中水分子的扩散状态进而反映组织

微观结构的特点及变化, 表观扩散系数(ADC)可以定量评估癌症分期及对涉及骨髓疾病治疗及预后的评价[25]。骨髓是一个动态变化的器官, 随着年龄的增大, 骨骼中造血细胞(红骨髓)逐渐被脂肪组织(黄骨髓)所取代, 这种生理转化在 25 岁时完成[26]。在利用 DWI 技术对绝经妇女骨质疏松的定量分析中表明, 与正常人相比, 骨质疏松患者的脊柱骨髓 ADC 值明显减低, 且女性 ADC 值与骨密度呈正相关, 因此 DWI 可以定量评估绝经后妇女的骨髓变化和骨质疏松症[27]。姚晓群[28]在使用 DWI 技术对脊柱结核、脊柱转移瘤的鉴别诊断及影像学分析中可知, 脊柱结核患者的骨髓水肿、椎体病变及椎旁病变组织的 ADC 值均高于脊柱转移瘤, 且 DWI 技术在鉴别诊断脊柱结核、脊柱转移瘤有良好的特异性、敏感性及较高的准确性, 因此 DWI 技术可用于脊柱结核与脊柱转移瘤的早期诊断及鉴别诊断, 也定量及定性的评估了脊柱病变范围与程度, 为两者的诊治提供参考价值。

体素内非相干运动(IVIM)是一种扩散加权成像(DWI)方法, 是指在给定体素内和测量时间内呈现速度方向和/或振幅分布的平移运动, 使用多个 b 值和双指数信号模型来计算可以分别反映组织微毛细血管灌注和扩散率的定量参数[29]。在利用 IVIM 对健康年轻人的骨髓微观结构和性别相关细胞和毛细血管网络的评估中可知, 男性和女性骨髓的 IVIM 参数(灌注分数、扩散系数)之间存在差异, 女性骨髓的扩散系数和灌注分数显著高于男性。因此 IVIM 可通过评估细胞量、血管体积和骨髓血流速度与 ADC 值的比较, 可以区分不同性别年轻人的骨髓微观结构[30]。

磁共振波谱(MRS)技术是被认为是量化骨髓脂肪组织含量和组成的金标准, 是通过对骨髓水和脂肪组织的化学成分及代谢产物进行检测来分析其生化成分和代谢变化, 能较早地提供有关于疾病的诊断信息[31]。吴有森[32]等人对 20 例慢性高原病患者腰椎的 MRS 分析中表明, 慢性高原病患者的水峰下面积和 Lip 峰宽度与健康受试者的存在显著性差异, 慢性高原病患者的波谱中水浓度高可能与其红髓增生所致, 其脂质成分出现差异, 即通过 MRS 定量分析慢性高原病患者的骨髓证明了高原缺氧造成骨髓成分发生了变化, MRS 可作为慢性高原病的辅助诊断方式和评价手段。

4. 总结与展望

综上所述, 能谱 CT 成像、DWI、IVIM 及 MRS 等影像学技术为骨髓疾病的诊治及预后评估提供了重要的影像学证据。高原红细胞增多症是高原地区的常见病之一, 国内外多数研究是对高原红细胞增多症骨髓造血系统的病理生理机制的探究, 而在高原红细胞增多症骨髓造血系统影像学方面的研究较少。通过对高原红细胞增多症骨髓造血的影像学研究, 可以进一步了解其骨髓造血系统在慢性缺氧下发生的改变, 为高原红细胞增多症的诊断、疾病严重程度的判断以及治疗提供了一定的参考价值。但是相信随着影像技术的不断发展, 影像学会为高原红细胞增多症的研究进展提供更多的参考价值。

参考文献

- [1] Bao, H., He, X., Wang, F., et al. (2021) Study of Brain Structure and Function in Chronic Mountain Sickness Based on fMRI. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 763835. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.763835>
- [2] 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.
- [3] Fan, X., Ma, L., Zhang, Z., et al. (2018) Associations of High-Altitude Polycythemia with Polymorphisms in PIK3CD and COL4A3 in Tibetan Populations. *Human Genomics*, **12**, 37. <https://doi.org/10.1186/s40246-018-0169-z>
- [4] 刘丽军, 张玉涛, 张致英, 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.
- [5] Getu, A. (2022) Ethiopian Native Highlander's Adaptation to Chronic High-Altitude Hypoxia. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 5749382. <https://doi.org/10.1155/2022/5749382>
- [6] Bermudez, D., Azad, P., Figueroa-Mujica, R., et al. (2020) Increased Hypoxic Proliferative Response and Gene Expression in Erythroid Progenitor Cells of Andean Highlanders with Chronic Mountain Sickness. *The American Journal*

- of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **318**, R49-R56.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00250.2019>
- [7] 马婕, 崔森, 冀林华, 等. 高原红细胞增多症发病基因的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(10): 112-114.
- [8] Villafuerte, F.C. (2015) New Genetic and Physiological Factors for Excessive Erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *Journal of Applied Physiology* (1985), **119**, 1481-1486. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00271.2015>
- [9] Su, J., Li, Z., Cui, S., et al. (2015) The Local HIF-2alpha/EPO Pathway in the Bone Marrow Is Associated with Excessive Erythrocytosis and the Increase in Bone Marrow Microvessel Density in Chronic Mountain Sickness. *High Altitude Medicine & Biology*, **16**, 318-330. <https://doi.org/10.1089/ham.2015.0015>
- [10] Yoshioka, K., Miyakawa, A., Ohno, Y., et al. (2007) Production of Erythropoietin and Multiple Cytokines by Metanephric Adenoma Results in Erythrocytosis. *Pathology International*, **57**, 529-536. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02136.x>
- [11] Yi, H., Yu, Q., Zeng, D., et al. (2021) Serum Inflammatory Factor Profiles in the Pathogenesis of High-Altitude Polycythemia and Mechanisms of Acclimation to High Altitudes. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article ID: 8844438. <https://doi.org/10.1155/2021/8844438>
- [12] 王洋, 杜慧, 张经善, 等. 青海果洛和西宁地区健康人群及 HAPC 患者的血液 COR、ALD 以及相关炎症因子水平[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2022, 43(3): 180-183.
- [13] Gassmann, M., and Muckenthaler, M.U. (2015) Adaptation of Iron Requirement to Hypoxic Conditions at High Altitude. *Journal of Applied Physiology* (1985), **119**, 1432-1440. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00248.2015>
- [14] Nemeth, E., Tuttle, M.S., Powelson, J., et al. (2004) Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science*, **306**, 2090-2093. <https://doi.org/10.1126/science.1104742>
- [15] Liu, Y.S., Huang, H., Zhou, S.M., et al. (2018) Excessive Iron Availability Caused by Disorders of Interleukin-10 and Interleukin-22 Contributes to High Altitude Polycythemia. *Frontiers in Physiology*, **9**, 548. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00548>
- [16] 耿惠. 高原红细胞增多症大鼠模型的 sTfR 和 hepcidin 表达[J]. 青海医学院学报, 2015, 36(1): 6-9.
- [17] Karampinos, D.C., Ruschke, S., Dieckmeyer, M., et al. (2018) Quantitative MRI and Spectroscopy of Bone Marrow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **47**, 332-353. <https://doi.org/10.1002/jmri.25769>
- [18] 李小光, 鲍海华. 高海拔地区正常颅骨骨髓转化的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(57): 196-198.
- [19] 龚彤, 牛金亮. 骨髓病变的 MRI 研究进展[J]. 放射学实践, 2017, 32(2): 183-185.
- [20] 薛红坚. 骨样骨髓的 X 线分析及临床诊治探究[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(6): 1400-1401.
- [21] 郑演演, 刘国瑞, 陈振强. 多发骨髓瘤的临床与 X 线诊断[J]. 实用放射学杂志, 2003(1): 70-72.
- [22] 赫义兰, 那旭, 张春柱, 等. 能谱 CT 物质定量技术对甲状腺相关性眼病的应用价值[J]. 中国中医眼科杂志, 2022, 32(12): 945-948.
- [23] 钟文滨, 王小龙, 林敏雪. 能谱 CT 物质分离技术对胸腰椎椎体骨髓水肿的诊断价值[J]. 影像研究与医学应用, 2022, 6(20): 101-103.
- [24] Nouh, M.R., and Eid, A.F. (2015) Magnetic Resonance Imaging of the Spinal Marrow: Basic Understanding of the Normal Marrow Pattern and Its Variant. *World Journal of Radiology*, **7**, 448-458. <https://doi.org/10.4329/wjr.v7.i12.448>
- [25] Tsujikawa, T., Makino, A., Oikawa, H., et al. (2022) Assessing the ADC of Bone-Marrow on Whole-Body MR Images in Relation to the Fat-Suppression Method and Fat Content. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, **21**, 407-413. <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2020-0129>
- [26] Giles, S.L., Messiou, C., Collins, D.J., et al. (2014) Whole-Body Diffusion-Weighted MR Imaging for Assessment of Treatment Response in Myeloma. *Radiology*, **271**, 785-794. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131529>
- [27] Momeni, M., Asadzadeh, M., Mowla, K., et al. (2020) Sensitivity and Specificity Assessment of DWI and ADC for the Diagnosis of Osteoporosis in Postmenopausal Patients. *Radiologia Medica*, **125**, 68-74. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01080-2>
- [28] 姚晓群, 杨益宏, 卫建民. MRI-DWI 技术对脊柱结核、脊柱转移瘤的鉴别诊断及影像学分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(6): 162-163.
- [29] Zhang, E., Li, Y., Xing, X., et al. (2022) Intravoxel Incoherent Motion to Differentiate Spinal Metastasis: A Pilot Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 1012440. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1012440>
- [30] Wu, W., Gong, T., Niu, J., et al. (2022) Study of Bone Marrow Microstructure in Healthy Young Adults Using Intravoxel Incoherent Motion Diffusion-Weighted MRI. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 958151.

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.958151>

- [31] 朱乐发, 夏学文, 肖叶玉, 等. 磁共振波谱技术在腰椎原发性骨质疏松中的诊断价值[J]. 实用医学影像杂志, 2020, 21(2): 112-114.
- [32] 吴有森, 鲍海华, 张红迁, 等. 慢性高原病腰椎骨髓 MR 信号及波谱分析[J]. 临床放射学杂志, 2018, 37(7): 1183-1186.