

# 高原低氧环境对血细胞影响的研究现状

杨 艺 赵秀丽

(青海大学附属医院神经内科 青海 西宁 810001)

**【摘要】**人体的血液系统对维持机体内环境的稳定有十分重要的意义。高原低氧环境会通过影响血液系统的运输、防御、止血功能等途径引起机体血细胞计数的变化,从而引起机体内环境紊乱。近年来,随着高原劳动力、建设者和旅游者数目的增加,急慢性高原疾病的发病率逐渐上升,严重危害高原地区人类身心健康。急慢性高原疾病的病因复杂多样,血细胞变化是其病因之一。未来,可将血液系统作为靶点,并联合现有传统治疗手段,不断丰富对高原疾病的预防及治疗措施。

**【关键词】**高原低氧;血细胞

## Current status of the effect of plateau hypoxia environment on blood cells

Yi Yang Xiuli Zhao

(Affiliated Hospital of Qinghai University Department of Neurology, Xining, Qinghai, 810001)

**[Abstract]** The blood system of the human body has great significance to maintain the stability of the internal environment. The low oxygen environment in the plateau will cause the change of the blood cell count of the body by affecting the transportation, defense and hemostatic function of the blood system, thus causing the environmental disorder of the body. In recent years, with the increase in the number of plateau laborers, builders and tourists, the incidence of acute and chronic plateau diseases has gradually increased, seriously endangering human physical and mental health in plateau areas. The etiology of acute and chronic plateau diseases is complex and diverse, and blood cell changes are one of the etiologies. In the future, the hematological system can be used as a target and combined with the existing traditional treatment means to continuously enrich the preventive and therapeutic measures for plateau diseases.

**[Key words]** Plateau low oxygen; blood cells

高原具有低压、低氧、寒冷干燥、日照时间长、太阳辐射强等气候特点,其中低氧是影响高原地区人类日常生活及工作的主要因素。低氧环境可导致细胞膜、细胞内线粒体结构受损,使得细胞膜钠泵功能障碍,出现细胞水肿,从而导致细胞、组织结构改变。近年来,高原地区在经济、国防、科研等方面投入的人才日益增多,机体为了适应高原环境调动功能储备,减少缺氧的损害,此过程称为高原习服。当人体的调节能力不够,就会出现急慢性高原疾病,如:高原肺水肿、高原脑水肿、高原红细胞增多症等。高原低氧环境对血液系统的影响,主要表现在红细胞、白细胞及血小板计数和血红蛋白浓度上<sup>[1]</sup>。本文就高原低氧环境引起血细胞变化的研究现状进行综述。

### 1 低氧对红细胞的影响

红细胞(Red blood cells, RBC)主要在人体骨髓内生成,急性缺氧时RBC数量可不变或轻度增多,主要原因是交感神经兴奋导致腹腔内脏血管收缩,脏器将储存的血释放入人体循环导致;而慢性缺氧时RBC数量增多,其原因主要是骨髓造血增强所致。当机体缺氧时,血液流经肾脏可刺激肾小管旁间质细胞生成并释放促红细胞生成素(erythropoietin, EPO),该因子为红细胞生成最主要的调节因子。

#### 1.1 EPO与低氧诱导因子

(hypoxia inducible factors, HIFs)

EPO是一种糖蛋白激素,在成人体内主要由肾脏分泌合成,而在胎儿体内主要由肝脏肝细胞中的管周成纤维细胞合成。生理情况下,血液中有水平一定的EPO,以维持正常的红细胞生成。Richmond TD等人证实,在低氧条件下可使EPO基因转录表达增加,从而刺激红系造血并介导红系祖细

胞的增殖、分化和成熟,从而增加红细胞的数量。低氧促进EPO基因表达的机制与HIFs相关<sup>[2]</sup>。

HIFs是一种异二聚体转录因子,由HIF- $\alpha$ 和HIF- $\beta$ 这两种基本的螺旋-环-螺旋蛋白组成。在正常氧分压下,HIF- $\alpha$ 被羟基化后不断合成和降解,存在三种HIF形式:HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 和HIF-3 $\alpha$ 。HIF-1 $\alpha$ 通过刺激生物过程如无氧糖酵解等途径来促进O<sub>2</sub>输送和细胞对缺氧的适应,是调控红细胞生成方面的主要因子,近年来越来越多的研究表明HIF-2 $\alpha$ 的作用也不可忽视。有研究表明HIF-1 $\alpha$ 参与EPO相关的急性低氧反应,而HIF-2 $\alpha$ 与慢性低氧的反应相关。亦有相关研究表明,HIF-2 $\alpha$ 在肾脏和肝脏中都是调节EPO表达的主要因子。而HIF-2 $\alpha$ 在造血系统中的病理生理变化需要进一步探索认知。

#### 1.2 EPO与缺氧刺激时间

有研究报道,EPO浓度与缺氧刺激时间有关。缺氧环境下,EPO浓度可在大约60-90分钟后开始上升,24-48小时后达到峰值,此后逐渐下降,并下降到远低于峰值浓度的稳态水平,但一般仍高于平原值的基线水平。张云、徐红等<sup>[3]</sup>发现急进高原(海拔4300m)第1天、第3天,人体内RBC数量较进高原前差异不明显,1个月后RBC计数显著升高。林静等<sup>[4]</sup>发现与急进高原前(原驻地海拔1100m)相比较,急进高原后(海拔4100m)第7天和第30天RBC计数均明显增高,与急进高原后第7天相比,急进高原后第30天时RBC计数明显增高。然而,短暂的缺氧刺激亦可使EPO浓度增加,有研究报道在短暂缺氧刺激后恢复常氧,EPO浓度仍持续升高。

#### 1.3 EPO与海拔高度

国内外大量研究证明红细胞计数随海拔高度的升高而增

加。赵士杰<sup>[5]</sup>研究证明,青海省雁石坪镇(海拔4760m)居民的RBC水平上升,且数值明显高于青海省格尔木市(海拔2800m)和青海省西宁市(海拔2260m),提示从较低海拔地区进入更高海拔地区时,血液EPO浓度仍可继续增加。

## 2 低氧对血红蛋白的影响

大气中的氧被机体摄入时,需要经过肺通气、肺换气、在血液中的运输、与组织中氧气的交换、在细胞内的氧化等一系列过程,而血红蛋白(Hemoglobin, Hb)在该过程中起着结合、储存、运输、释放等重要的生理作用。人或动物从平原进入高原数小时后即可见Hb增加,其原因是高原环境引起的水分损失,使血浆容积减少,导致血液浓缩和脾释放红细胞增加的结果。而长期慢性缺氧环境下,HIF上调并刺激机体造血器官中EPO产生,增加铁的摄取和利用,进而刺激幼稚红细胞增生,血红蛋白浓度升高和红细胞成熟,表明进入高原后Hb浓度变化时间与RBC变化一致。近年来,国内外研究者已经证实,急进高原使组织无氧代谢增强,引起氧离曲线右移,血红蛋白与氧气的亲和力发生变化,红细胞中有机磷的含量增加,且其含量增加与血红蛋白在组织中释放氧气增多有关。

国内外研究发现,长期生活在高海拔地区人群Hb的浓度可随年龄增长而升高。此外,有研究发现对混杂因素(如年龄、职业等)调整后进行多元回归分析,Hb含量与暴露在间歇性缺氧环境中的时间呈线性关系,提示低氧暴露时间越长,Hb水平越高。

## 3 低氧对白细胞的影响

白细胞(White blood cells, WBC)是人体免疫防御功能的主要效应细胞,不同种类的白细胞以不同的方式参与机体的防御反应,其数目是相对稳定的。多数研究报道显示急进高原后外周血白细胞计数无显著变化,甚至进入高原8个月时白细胞总数仍无明显变化。亦有研究报道在2800m、3500m及4000m三个海拔地区外周血白细胞计数无显著差异,提示在一定海拔高度以上,白细胞计数并不随海拔增高而进一步变化。林静<sup>[4]</sup>等人发现与进入高原前(原驻地海拔1100m)相比较,急进高原后(海拔4100m)第7天和第30天WBC的值无显著差异。

淋巴细胞可分为T淋巴细胞、B淋巴细胞和自然杀伤细胞。T淋巴细胞主要与细胞免疫有关,CD4+T细胞主要起辅助和诱导作用,CD8+T细胞主要起杀伤和抑制作用。大部分研究结果表明,低氧在一定程度上抑制T淋巴细胞功能,造成以CD8+的T淋巴细胞增多为主的免疫细胞改变,同时伴随CD4+T淋巴细胞下降,继而导致免疫调节功能紊乱。

## 4 低氧对血小板的影响

血小板(Blood platelets, PLT)是从骨髓成熟的巨核细胞胞浆脱落下来的小块胞质,血小板约59%在脾内破坏,14%在肝内破坏。多数研究显示,短期高原低氧会导致血小板数量升高,长期下降更为常见<sup>[6]</sup>。

### 4.1 急性低氧环境对血小板的影响

急性低氧环境下,因应激交感神经兴奋会释放肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺等神经递质,并通过这些神经递质使骨髓血窦内皮细胞迁移,并通过骨髓-血窦内皮黏附分子黏附于内皮细胞,促进前体血小板形成,最终加速PLT的产生和释放,升高循环中的PLT水平。在成人骨髓中,血

小板生成包括两步,第一步是造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)具有分化多向性和自我更新能力,从而进一步分化为成熟巨核细胞(megakaryocytes, MKs);第二步是MKs从HSCs所在的骨髓窦迁移到血窦,释放血小板。Pichler Hefti J等研究分析,急进高原(海拔3530m)使HSCs从静止状态进入增殖状态,MKs分化的能力增强,使得PLT水平升高。林静<sup>[4]</sup>等发现急进高原后(海拔4100m)第7天,PLT值显著增加。

骨髓作为血液细胞发育、成熟的重要场所,其内氧浓度的变化对MKs的分化、成熟有一定的影响。有研究证明,在5%的氧气浓度下更有利于巨核细胞集落形成单位(megakaryocyte colonyforming unit, CFU-MK)数量的生成,而在20%的氧气浓度下,会有更多的MKs产生,且这些MKs更有利于产板。

### 4.2 慢性低氧环境对血小板的影响

慢性低氧环境下,因海拔升高使机体RBC和HB增加,导致血液黏滞度增大,血流缓慢,血液淤积,使PLT易于黏附聚集,致外周血中PLT数量降低。赵士杰等人研究证实,通过青海省雁石坪镇(海拔4750m)、格尔木市(海拔2800m)、西宁市(海拔2260m)以上3个不同海拔高度的PLT测定,发现受试者长期生活在高海拔地区后PLT明显下降,海拔越高PLT下降越明显;且在海拔4750m地区,受试者PLT水平显著低于海拔2800m地区。

## 5 展望

综上所述,急进高海拔地区或长期在高海拔地区居住的人群血常规水平和平原地区人群存在一定差异,尤其是RBC、Hb、PLT,也有研究证明低氧会对机体的免疫功能产生影响。进入高原后机体通过提高RBC以及Hb水平以满足各脏器的氧供,对高原适应具有一定的生理意义,但是因以上血细胞计数的上升也增加了血液粘度,导致血小板计数下降,从而增加了血栓形成的风险,包括脑栓塞、肺栓塞、门静脉血栓形成等;脑血管病是威胁人类生命健康的主要疾病之一,其中缺血性脑血管病约占全部脑血管病的70%,血栓形成是缺血性脑血管病的主要发病机制。近年来进入高原的人群日趋增长,本文为各人群适应低氧环境,提高医疗保证,并进一步进行低氧习服训练提供理论依据。

## 参考文献:

- [1] 肖军,李小薇,雷慧芬,等.高原环境对人外周血细胞的影响[J].中国输血杂志,2017,30(08):870-872
- [2] Bahrami A, Atkin S L, Majeed M, et al. Effects of curcumin on hypoxia-inducible factor as a new therapeutic target[J]. Pharmacol Res, 2018,137:159-169
- [3] 张云,徐红,唐伟革,等.不同时间节点及放置时间对急进高原官兵血常规的影响观察[J].人民军医,2012,55(12):1158-1159
- [4] 林静,赵晋,秦晋,等.急进高原人群的血常规指标分析[J].解放军预防医学杂志,2016,34(06):809-811
- [5] 赵士杰.不同海拔地区外周血细胞和血小板参数变化及意义[J].青海医药杂志,2013,43(02):51-52
- [6] 柯景彬,李佳蓓,张继航,等.急性高原暴露及短期习服对青年男性血小板相关参数的影响[J].解放军医学杂志,2018,43(03):251-256