DOI:10.16016/j.1000-5404.201512076

炎症反应与高原病



高钰琪,黄 缄 (400038 重庆,第三军医大学高原军事医学系,高原环境医学教育部重点实验室,军队高原医学重点实验室)

[关键词] 炎症反应;高原病;缺氧
[中图法分类号] R339.54; R364.5 [文献标志码] A

Inflammation and high altitude diseases

Gao Yuqi, Huang Jian (Key Laboratory of High Altitude Environment Medicine of Ministry of Education, Key Laboratory of High Altitude Medicine, College of High Altitude Military Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] High altitude diseases are a group of idiopathic diseases induced by high altitude hypobaric hypoxia, seriously threatening the health of people living in the plateau, and are key issues in the researches on high altitude medicine. Though significant progress has been made in the pathogenesis and preventive measures of the diseases, many problems still remain unclear. In recent year, a lot of researches suggest that inflammation plays an important role in the pathogenesis of the diseases. Particularly, unbalance of vasoconstriction/vasodilation, increased vascular permeability and other inflammatory vascular responses are the key mechanism of acute high altitude diseases, and excessive pulmonary vascular remodeling, myocardial remodeling, blood remodeling and other excessive inflammatory responses induce chronic high altitude diseases such as high altitude pulmonary artery hypertension, high altitude heart disease and high altitude polycythemia.

[**Key words**] inflammation; high altitude diseases; hypoxia

Supported by the Key Program of National Natural Science Foundation for Special Disciplines of China (J1310001), the General Program of National Natural Science Foundation of China (81370150) and the National Basic Research and Development Program (973 Program, 2012CB518201). Corresponding author: Gao Yuqi, E-mail:gaoy66@yahoo.com

[基金项目] 国家自然科学基金特殊学科重点项目(J1310001);国家自然科学基金面上项目(81370150);国家重点基础研究发展计划(973 计划,2012CB518201)

[通信作者] 高钰琪,男,博士,教授,博士生导师。教育部和军队高原医学重点实验室主任,重庆市高原医学研究所所长。担任中国病理生理学学会副理事长、中华医学会高原医学分会主任委员、全军高原与寒区医学专业委员会主任委员等学术职务。主持国家科技支撑计划,国家重点基础研究发展计划("973"计划),国家自然科学基金重大项目、面上项目,军队重大、重点项目等科研项目23项,是军队高原医学领域"十五"指令性课题、"十一五"专项课题、"十二五"军队重点项目和国家科技支撑计划项目的首席科学家。发表科研论文400余篇,其中SCI收录论文60余篇,主编《高原军事医学》及国家医学电子书包《病理生理学》等专著4部,主编《高原病理生理学》、《高原疾病学》等教材5部,副主编专著、教材8部,制定国家标准1部、国家军用标准2部,以第一完成人获得国家科技进步一等奖1项、军队科技进步二等奖1项,获国家发明专利19项。为新世纪百千万人才工程国家级人选、首届军队高层次科技创新人才工程领军人才。E-mail:gaoy66@yahoo.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160105.1155.001.html(2016-01-05)

我国是世界上高原面积最大、平均海拔最高、居住人口最多的国家,高原国防和经济地位十分重要,但是高原环境十分恶劣,严重威胁进入高原环境人员的身心健康。高原环境对机体不利的主要自然因素是低压低氧、寒冷、干燥以及强紫外线等。这些环境因素对机体产生广泛影响,一是引起高原特发性疾病——高原病,二是引起脑、体作业能力降低,三是影响生殖、发育、衰老以及多种伤病的发生、发展[1]。其中,高原病对高原军民健康、甚至生命安全的危害尤为突出,历来是高原医学研究的重点。多年来,对高原病发病机制与防治措施的研究取得了显著进展,但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。近年来的大量研究显示,炎症反应在高原病的发生中具有非常重要的作用,可能是高原病发生的重要机制和防治的重要靶点。

1 高原病概述

高原病(high altitude disease)是由高原低压缺氧

引起的一种高原特发性疾病,根据发病急缓分为急性和慢性两大类。

急性高原病包括急性轻症高原病(又称为急性高原反应或急性高山病,acute mountain sickness,AMS)、高原肺水肿(high altitude pulmonary edema,HAPE)和高原脑水肿(high altitude cerebral edema,HACE)。急性轻症高原病是发病率最高、影响范围最广的急性高原病。其发病与低氧血症引起的水钠潴留和脑血管通透性增高导致脑水肿、颅内压增高等有关[2],但其具体机制仍不清楚。高原肺水肿是一种以肺部液体积聚为特征的重型急性高原病,目前认为肺动脉压过度升高、肺毛细血管通透性增加、体液转运失调等是其发病的重要机制[3]。高原脑水肿是由高原低压低氧引起的以脑体积增大和功能障碍为特征的一种重型急性高原病,其发生机制目前尚不十分明确,认为与低氧引起的脑细胞代谢障碍、脑血管扩张及血脑屏障通透性增加有关[4]。

慢性高原病包括高原红细胞增多症(high altitude polycythemia,HAPC)和高原肺动脉高压(high altitude pulmonary hypertension,HAPH)等。高原红细胞增多症是指长期生活在海拔2 500 m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,主要表现为红细胞过度增多,是最常见的一种慢性高原病。由于红细胞过度增多,血液黏滞度异常增高、微循环障碍,组织严重缺氧,易导致血栓形成或局部组织坏死等并发症[5]。高原低氧刺激促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)合成释放增多是高原红细胞增多症发生的主要机制。高原肺动脉高压是指生活在海拔2 500 m以上地区的成人和儿童,有对高原环境不适应的临床症状,平均肺动脉压>30 mmHg或肺动脉收缩压>50 mmHg,右心室肥大,有中度低氧血症,无红细胞增多(女性Hb<19 g/dL,男性Hb<21 g/dL)的一种高原特发病。由于其以肺动脉高压、右心室肥大和功能障碍为主要特征,故又称为高原心脏病(high altitude heart disease,HAHD)。长期缺氧引起肺血管持续收缩和结构改建是其发病的中心环节和主要机制[6-7]。

虽然高原病有不同的临床亚型,其发生机制各不相同,但高原低压、低氧是所有高原病的共同始动环节。大量研究显示,低氧引起缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)等转录因子介导的多个基因的转录翻译改变,进而引起能量代谢稳态失衡、神经内分泌改变、体液平衡紊乱、氧化应激和血管功能异常等是高原病的重要机制。

2 炎症反应参与高原病的发生、发展

上呼吸道感染等前炎症状态是急性高原病的重要诱发因素。研究显示,低氧可影响和启动炎症免疫反应[8],但有关炎症反应是否参与高原病的发生、发展及其机制等诸多问题长期以来认识不一致。

Klokker等[9]报道,模拟急性高原暴露可引起健康志愿者外周血白细胞升高,并使$CD16^+$ NK细胞处于活化状态并增强其功能。Klausen等[10]报道,健康男性快速进入4 350 m海拔4 d时,血清中除IL-6显著升高外,其余炎症相关因子(IL-1、IL-1RA、TNFα和CRP)均无显著改变,且IL-6的改变量与AMS的症状评分不具有相关性。Hartmann等[11]对两批进入高原的人群观察发现,除IL-6升高外,IL-1RA和CRP也显著升高,升高的炎症相关因子水平与AMS的症状评分不具有相关性。有关高原低氧暴露对炎症因子表达模式的影响及其与AMS的关系尚存在争论。

在Hartmann和Klausen等的观察结果中,均发现升高的细胞因子与AMS不具有相关性。因此,Julian等[12]基于AMS症状的产生源于血脑屏障破坏所引发的血管源性水肿这一机制,采用低压舱模拟海拔4 875 m对20名健康成人进行低氧暴露,并采用磁珠法和ELISA法对缺氧前15、0 h和缺氧后0.5、4、9 h的抗炎和抗通透性因子(IL-1RA、HSP-70、肾上腺髓质素、IL-4、IL-10)、促炎因子(IL-6、IL-8、IL-2、IL-1β、P物质)、血管形成因子或趋化因子(MIP-1β、VEGF、TNF-α、MCP-1、MMP-9)进行检测分析。同时使用交叉设计原则,每次实验间隔3周对20名志愿者依次用安慰剂、乙酰唑胺和地塞米松进行干预。结果发现,与易发生AMS者相比,不易发生AMS者IL-1RA、HSP-70和肾上腺髓质素的水平较高;而且在易发生AMS者中,使用乙酰唑胺后可以升高IL-1RA和HSP-70的量,使用地塞米松可升高HSP-70和肾上腺髓质素的量;在缺氧4 h时,易发生AMS者的MIP-1β量高于不易发生AMS者,使用地塞米松可以减少其差异。但Julian等[12]并没有观察到高原低氧暴露后促炎因子的显著改变。Gertsch等[13]在高原现场的研究显示,非甾体类抗炎药布洛芬可有效防治急性高原病,其防治效果与乙酰唑胺相同,但没有检测炎症介质的变化。

为进一步从基因表达水平全面了解高原暴露后炎症介质的变化,我们新近对平原人急进5 300 m高原前后全血转录组学进行了研究,结果显示(待发表),快速进入高原后,参与炎症免疫过程的相关基因转录

本发生显著性变化,与未发病者相比,AMS 患者中参与抗炎反应过程的 IL-10 分子在转录和翻译水平显著下调。同时,分子互作网络模型分析结果显示,IL-10 以及 CCR7、CCL8 和 IL-17F 等基因在 AMS 患者和未发病人群中表现出了显著差异的调控模式。同时,从血浆代谢组的角度进行了研究,结果显示,平原人急进高原后,亚油酸代谢、花生四烯酸代谢和尿酸代谢等涉及炎症免疫反应的通路发生显著的变化,其中 AMS 患者与未发病者之间表现出显著不同的变化模式。这些多组学分析结果提示炎症反应在高原低氧损伤过程中扮演了重要的角色。

研究显示,HAPE 患者支气管肺泡灌洗液中 IL-1、IL-6、TNF-α、CRP、MCP-1、CCR5 等炎性标志物显著增多[14]。Basnyat 等[15]认为,如继发感染炎症反应也可促进 HAPE。我们利用表达谱芯片分析发现,高原肺水肿模型大鼠表达差异基因主要具有炎症免疫反应、氧化还原反应、趋化作用等生物学功能,参与细胞因子及其受体的相互作用、造血细胞系、细胞黏附分子等信号通路[16]。我们进一步研究发现,耗竭肺泡巨噬细胞可显著降低急性高原暴露诱导的大鼠肺血管通透性和肺含水量增加(待发表);地塞米松可显著降低急性高原暴露大鼠肺含水量,并显著降低大鼠血浆和肺组织中 IL-6 等炎症因子的表达[17];模拟急性高原暴露(5 000 m),大鼠脑组织脑含水量及脑血管通透性显著增高、脑组织中 TNF-α、NO、氧自由基等炎症介质随着海拔高度的增加而增加[18]。上述结果提示,炎症反应在高原病的发生、发展中发挥了重要作用。但有关高原低氧如何启动炎症反应以及炎症反应在高原病发生中的作用机制等尚缺乏研究。

3 炎症反应在高原病发病中的作用机制

3.1 炎性血管反应是急性高原病的重要机制

血管通透性增加、血管收缩舒张失衡是急性高原病的重要机制。而炎症介质是血管通透性增加、血管收缩舒张失衡的重要调节因素。我们新近研究发现,低氧性肺动脉高压小鼠肺血管周围有大量炎症细胞浸润,肺组织中炎症因子(IL-1β、IL-6、MCP-1 等)表达显著增高[19]。另外,肺血管组织中 ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 等细胞黏附分子表达也显著增多。我们前期在体外肺微血管内皮细胞单层-白细胞共培养模型中研究发现,缺氧显著增加白细胞与肺血管内皮细胞单层的黏附[20],缺氧诱导的内皮细胞 ICAM1、整合素家族等细胞黏附分子(cell adhesion molecules,CAMs)表达上调是黏附增多的重要机制[21],这种黏附在低氧引起的血小板活化因子、一氧化氮等介质的产生及内皮单层通透性增高中发挥作用[22]。用显微镜活体观察发现,急性高原缺氧大鼠肠系膜微循环中白细胞沿壁滚动数、黏附数和与内皮细胞接触时间显著高于平原对照组[23]。进一步在体外实验证实,低氧(1% O_2)可直接上调内皮细胞中 CAMs 的转录和表达,并增强炎症细胞与内皮细胞的黏附[24-25]。说明低氧可诱导内皮细胞中 CAMs 基因的转录激活,增强血管内皮细胞和循环炎症细胞的相互作用。为深入探讨低氧激活 CAMs 转录的机制,我们研究发现,转录辅因子巨核细胞白血病因子 1(megakaryocytic leukemia 1,MKL1)可介导血管内皮细胞中 CAMs 的转录活化,过表达或干扰 MKL1 表达可显著增强或抑制低氧诱导的 CAMs 转录激活。在低氧条件下,MKL1 与 NF-κB 形成复合物结合到 CAMs 启动子上,共同调节 CAMs 的转录。MKL1 敲除小鼠在暴露于低氧环境后 CAMs 表达显著降低[26]。同时,我们研究还发现表观遗传修饰在 CAMs 的转录调控及 HPH 的发生发展中发挥重要作用。首先,低氧可诱导激活内皮细胞中染色质重构蛋白 Brg1 和 Brm 的表达,而且在低氧性肺动脉高压模型动物的肺动脉中 Brg1 和 Brm 的表达也是增加的。过表达 Brg1 和 Brm 可以增强细胞黏附分子的转录,增加白细胞的黏附,而干扰降低 Brg1 和 Brm 可以明显减弱 CAM 的转录和白细胞的黏附;ChIP 和 re-ChIP 结果提示,低氧可上调 Brg1 和 Brm 在 CAM 启动子上的结合,通过改变 CAM 启动子周围的染色质结构而活化 CAM 的转录[19,27]。上述研究表明,MKL1、Brg1/Brm 介导的表观遗传调控是控制低氧诱导的内皮功能障碍乃至肺血管炎症反应的关键环节,在低氧诱导的肺血管炎症反应及肺血管重构过程中发挥重要作用[19,27]。

3.2 炎性增生是慢性高原病的重要机制

MKL1 敲除降低小鼠低氧诱导的 CAMs 表达后,缺氧性肺动脉高压的发生、发展显著受到抑制[26]。我们采用慢病毒特异沉默内皮细胞中 Brg1 和 Brm,可降低肺组织中黏附分子及炎症介质的表达,并显著降低小鼠右心室压力,逆转缺氧小鼠的肺血管重构[19]。另外,在发现 H3K4 甲基转移酶复合物 COMPASS 也参与调控低氧诱导的内皮细胞黏附分子转录和表达的基础之上,采用慢病毒特异的沉默内皮细胞中 COMPASS 复合物的两个关键亚基 ASH2 和 WDR5,显著减轻低氧肺血管炎症反应,低氧引起的小鼠肺动脉高压也显著减轻[27]。低压低氧引起大量炎细胞浸润在肺血管的外膜层,其中含有大量具有单核巨噬细胞表型的纤维细胞[28]。耗竭外周血单核巨噬细胞后,显著减轻低

压低氧时肺血管周围的炎细胞浸润,而且几乎完全消除低压低氧引起的肺血管结构改建[28]。

于前进等[29]应用低密度蛋白质芯片检测 8 名 HAPC 患者及 9 名高原正常人的血清标本中 40 种炎症细胞因子的表达,并利用 SRING9.1 数据库做蛋白质相互作用分析。结果显示,与高原正常人相比,HAPC 患者血清 IL-1β、IL-2、IL-3、IL-15、IL-16、MCP-1、TNF-α 表达水平均显著增高,其余 33 种炎症细胞因子变化不明显。这提示 IL-1β、IL-2、IL-3、IL-15、IL-16、MCP-1、TNF-α 可能均参与了 HAPC 的发病过程,即炎症可能与 HAPC 的发生有关。我们的研究发现,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[30],提示高原低氧引起的骨髓微环境炎性改变可能是红细胞增多的重要非 EPO 机制。

4 “高原病炎控理论”及其展望

基于炎症反应与高原病的关系以及炎症在高原病中的重要作用,我们提出了“高原病炎控理论”,如图 1 所示。其要点为:①高原低氧激活炎症反应;②血管通透性增加、血管收缩舒张失衡等炎性血管反应是急性高原病的重要发生机制;③高原低氧时,炎细胞、炎症因子直接介导了血管重塑、心肌重塑和血液重塑等组织重塑过程,过度的组织重塑是高原肺动脉高压、高原心脏病和高原红细胞增多症等慢性高原病的重要发生机制;④炎症是影响高原病发生、发展的关键环节,调控炎症反应是防治高原病的重要途径。虽然目前的研究为“高原病炎控理论”提供了较多的实验依据,但是还远远不够。我们认为,今后应重点关注和研究以下几个方面:①炎症反应与头痛、呕吐、作业能力降低、认知功能下降等高原病临床表现的关系及其机制;②高原低气压、低氧、寒冷的交互作用在启动炎症反应中的作用及机制;③炎症免疫反应在启动低氧通气反应、肺血管收缩等代偿反应及过度代偿反应的校正、新稳态的重塑等过程中的作用及机制;④急性高原暴露时参与炎症反应的细胞种类、不同细胞在炎症反应中的作用与机制、低氧时炎症细胞能量代谢改变在炎症反应中的作用及机制;⑤基于遗传与表观遗传的炎症免疫背景在决定高原病易感性中的作用及机制;⑥高原低氧与炎症反应的交互作用、协同效应(恶性循环)在低氧损伤中的作用和机制等。这些研究将更加丰富完善“高原病炎控理论”。这一理论的建立和完善不仅有助于全面揭示急慢性高原病的发生机制,也可为高原病的预测、预警、防治提供新的理论依据和新的干预靶点,具有十分重要的理论意义和实际应用价值。

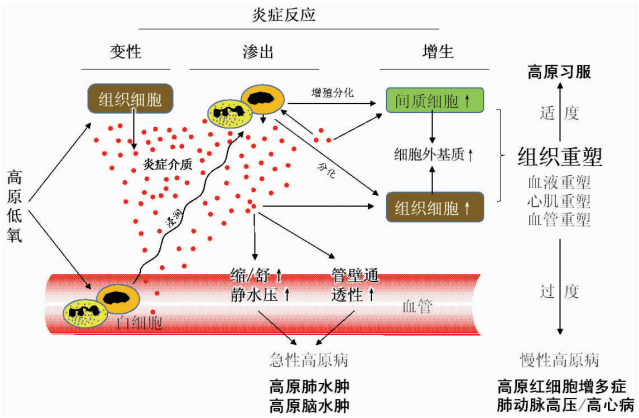


图 1 炎症反应与高原病的关系

参考文献:

[1] Liao W, Cai M, Chen J, *et al*. Hypobaric hypoxia causes deleterious effects on spermatogenesis in rats[J]. Reproduction, 2010, 139(6): 1031 – 1038. DOI: 10.1530/REP-09-0557

[2] Villien M, Bouzat P, Rupp T, *et al*. Changes in cerebral blood flow and vasoreactivity to CO_2 measured by arterial spin labeling after 6days at 4350m[J]. Neuroimage, 2013, 72: 272 – 279. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.066

[3] Swenson E R, Bärtsch P. High-altitude pulmonary edema[J]. Compr Physiol, 2012, 2(4): 2753 – 2773. DOI: 10.1002/cphy.c100029

[4] West J B. Special topic: Central nervous system and high altitude[J]. High Alt Med Biol, 2014, 15(2): 97. DOI: 10.1089/ham.2014.1521

[5] Jiang C, Chen J, Liu F, *et al*. Chronic mountain sickness in Chinese Han males who migrated to the Qinghai-Tibetan plateau: application and evaluation of diagnostic criteria for chronic mountain sickness[J]. BMC Public Health, 2014, 14: 701. DOI: 10.1186/1471-2458-14-701

[6] Veit F, Pak O, Brandes R P, *et al*. Hypoxia-dependent reactive oxygen species signaling in the pulmonary circulation: focus on ion channels[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(6): 537 – 552. DOI: 10.1089/ars.2014.6234

[7] Pugliese S C, Poth J M, Fini M A, *et al*. The role of inflammation in hypoxic pulmonary hypertension: from cellular mechanisms to clinical phenotypes[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(3): L229 – L252. DOI: 10.1152/ajplung.00238.2014

[8] Nizet V, Johnson R S. Interdependence of hypoxic and innate

immune responses[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(9): 609 – 617. DOI: 10.1038/nri2607

[9] Klokker M, Kharazmi A, Galbo H, *et al*. Influence of in vivo hypobaric hypoxia on function of lymphocytes, neutrocytes, natural killer cells, and cytokines[J]. J Appl Physiol, 1993, 74(3): 1100 – 1106.

[10] Klausen T, Olsen N V, Poulsen T D, *et al*. Hypoxemia increases serum interleukin-6 in humans[J]. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1997, 76(5): 480 – 482. DOI: 10.1007/s004210050278

[11] Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, *et al*. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein[J]. Cytokine, 2000, 12(3): 246 – 252. DOI: 10.1006/cyto.1999.0533

[12] Julian C G, Subudhi A W, Wilson M J, *et al*. Acute mountain sickness, inflammation, and permeability: new insights from a blood biomarker study[J]. J Appl Physiol, 2011, 111(2): 392 – 399. DOI: 10.1152/japplphysiol.00391.2011

[13] Gertsch J H, Corbett B, Holck P S, *et al*. Altitude Sickness in Climbers and Efficacy of NSAIDs Trial (ASCENT): randomized, controlled trial of ibuprofen versus placebo for prevention of altitude illness[J]. Wilderness Environ Med, 2012, 23(4): 307 – 315. DOI: 10.1016/j.wem.2012.08.001

[14] Kubo K, Hanaoka M, Hayano T, *et al*. Inflammatory cytokines in BAL fluid and pulmonary hemodynamics in high-altitude pulmonary edema[J]. Respir Physiol, 1998, 111(3): 301 – 310.

[15] Basnyat B, Murdoch D R. High-altitude illness[J]. Lancet, 2003, 361(9373): 1967 – 1974. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13591-X

[16] 高文祥, 徐刚, 陈德伟, 等. 高原肺水肿模型大鼠基因表达分析[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(10): 1902 – 1903.

[17] 生宝亮. 地塞米松对大鼠实验性高原肺水肿的防治作用及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2013.

[18] Zhou Q, Tan X, Wang J, *et al*. Increased permeability of blood-brain barrier caused by inflammatory mediators is involved in high altitude cerebral edema[J]. Scientific Research & Essays, 2011, 6(3): 607 – 615.

[19] Chen D, Fang F, Yang Y, *et al*. Brahma-related gene 1 (Brg1) epigenetically regulates CAM activation during hypoxic pulmonary hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2013, 100(3): 363 – 373. DOI: 10.1093/cvr/cvt214

[20] 黄璇, 陈剑鸿, 罗德成. 缺氧对家兔白细胞与肺微血管内皮细胞粘附的影响[J]. 第三军医大学学报, 1999, 21(2): 87 – 89

[21] 黄璇, 陈剑鸿, 罗德成. 缺氧时多形核白细胞与肺微血管内皮细胞粘附对内皮单层高通透性的影响[J]. 中国病理生理杂志, 1999, 15(12): 1070 – 1073.

[22] 黄璇, 陈剑鸿, 罗德成. 缺氧时一氧化氮、血小板活化因子释放与多形核白细胞与肺微血管内皮细胞粘附有关[J]. 高原医学杂志, 1999, 9(3): 18 – 20.

[23] 张钢, 高钰琪, 刘福玉. 急性缺氧对大鼠肠系膜微循环白细胞流变学行为的影响[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(3): 320 – 322.

[24] 张钢, 高钰琪, 刘福玉. 缺氧大鼠白细胞流变学特性和整合素 CD18 表达的变化[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(1): 69 – 71.

[25] 张钢, 高钰琪, 张璐. 缺氧对大鼠血液流变学特性的影响[J]. 重庆医学, 2006, 35(17): 1574 – 1576. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2006.17.019

[26] Yuan Z, Chen J, Chen D, *et al*. Megakaryocytic leukemia 1 (MKL1) regulates hypoxia induced pulmonary hypertension in rats[J]. PLoS ONE, 2014, 9(3): e83895. DOI: 10.1371/journal.pone.0083895

[27] Chen D, Yang Y, Cheng X, *et al*. Megakaryocytic leukemia 1 directs a histone H3 lysine 4 methyltransferase complex to regulate hypoxic pulmonary hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(4): 821 – 833. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04585

[28] Frid M G, Brunetti J A, Burke D L, *et al*. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage[J]. Am J Pathol, 2006, 168(2): 659 – 669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599

[29] 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. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2015.03.006

[30] Li P, Huang J, Tian H J, *et al*. Regulation of bone marrow hematopoietic stem cell is involved in high-altitude erythrocytosis[J]. Exp Hematol, 2011, 39(1): 37 – 46. DOI: 10.1016/j.exphem.2010.10.006

(**收稿**:2015-12-14;**修回**:2015-12-30)

(编辑 邓强庭)