四川大学学报（医学版） 2026，57（3）：828－834
J Sichuan Univ（Med Sci） doi: 10.12182/20260560604

在线全文

·新技术新方法·

高原自然环境下高原红细胞增多症动物模型的建立*

尼珍[1]，方龙伟[1]，旦增德琼[1]，王 瑾[1]，央拉[1]，多吉卓玛[1]，德央[2]，巴桑卓玛[1△]

1. 西藏大学高原健康科学研究中心（拉萨 850000）；2. 西藏大学医学院（拉萨 850000）

【摘要】 目的 探索在高原自然环境（海拔3 650 m，西藏拉萨）下建立高原红细胞增多症（high-altitude polycythemia，HAPC）动物模型所需的时间及发病率，为高原疾病相关研究提供实验技术支撑。**方法** 将自平原（四川成都，平均海拔500 m）购入的40只SPF级SD大鼠（雌雄各20只）运至拉萨（海拔3 650 m）常规饲养。进入高原后第1周每日采用血常规仪（Sysmex XS-500i）检测血常规，第2周起每周检测1次；同时每日使用动物体重秤监测体质量。参照“青海标准”（女性血红蛋白≥190 g/L，男性≥210 g/L）判断造模是否成功。**结果** 在高原自然环境下常规饲养40 d（动物房温度17～25 ℃，相对湿度40%～70%），雌性SD大鼠血红蛋白平均值达202 g/L（SE=2.55），雄性达217 g/L（SE=2.291），造模成功。雌性造模成功率为77%（14/18），高于雄性的42%（6/14）。造模成功大鼠出现畏寒喜暖、反应迟钝、蜷缩少动、被毛蓬松无光泽、唇舌爪尾皮肤黏膜紫黯等异常表现。与平原对照相比，进入高原后大鼠的血红蛋白、红细胞计数、红细胞压积、红细胞分布宽度、平均红细胞体积、淋巴细胞百分比等指标差异有统计学意义（$P<0.05$）。雌性大鼠体重增长低于雄性（$P<0.001$）。Hb浓度升高与血压上升趋势一致，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 在海拔3 650 m高原自然条件下常规饲养40 d可成功构建HAPC动物模型，雌性SD大鼠的造模成功率高于雄性。

【关键词】 高原自然环境 高原红细胞增多症 动物模型 血常规

Establishment of an Animal Model of High-altitude Polycythemia Under Natural Plateau Environment

NIZHEN[1], *FANG Longwei*[1], *DANZENGDEQIONG*[1], *WANG Jin*[1], *YANGLA*[1], *DUOJIZHUOMA*[1], *DEYANG*[2], *BASANGZHUOMA*[1△]. 1. *High Altitude Health Science Research Center of Xizang University, Lhasa 850000, China*; 2. *School of Medicine, Xizang University, Lhasa 850000, China*

This study was supported by the 2023 Regional Science and Technology “Reveal and Lead” Project of the Department of Science and Technology of Xizang Autonomous Region (No. XZ202303ZY0008G), the National Natural Science Foundation of China (No. 82241023), the Major Special Project on Four Major Chronic Diseases (No. 2025ZD0551811), the 2024 Jointly Funded Project of the Department of Science and Technology of Xizang Autonomous Region (No. XZ202403ZY0006), the 2024 Regional Science and Technology Collaborative Innovation Special Project of Shigatse City (No. QYXTZX-RKZ2024-01-1), the 2025 Science and Technology Plan Project of Shigatse City (No. RKZ2025ZD-003), the 2024 Funded Project of the Science and Technology Bureau of Lhasa City (No. LSKJ202466), the 2026 Lhasa Municipal Science and Technology Bureau Planned Project (No. LSKJ202644), and the Disciplinary Leading Talent Project of Xizang University (No. 0061243/047).

[**Abstract**] **Objective** To explore the time course and incidence of establishing an animal model of high-altitude polycythemia (HAPC) under a natural plateau environment (Lhasa, Xizang, 3 650 m above sea level) and to provide experimental technical support for high-altitude disease research. **Methods** Forty SPF grade Sprague-Dawley rats (20 males and 20 females) purchased from a low-altitude area (Chengdu, Sichuan, average altitude 500 m) were transported to Lhasa (3 650 m) and conventionally reared. A hematology analyzer (Sysmex XS-500i) was used to measure blood parameters daily during the first week after arrival and weekly thereafter; body mass was monitored daily with a precision electronic scale. Model success was determined according to the “Qinghai Criteria” (hemoglobin ≥ 190 g/L in females, ≥ 210 g/L in males). **Results** After 40 days of conventional rearing under natural plateau conditions (animal room temperature 17-25 ℃, relative humidity 40%-70%), the mean hemoglobin (Hb) level reached 202 g/L (SE = 2.55) in

* 2023年度西藏自治区科技厅“揭榜挂帅”项目（No. XZ202303ZY0008G）、国家自然科学基金项目（No. 82241023）、四大慢病重大专项（No. 2025ZD0551811）、2024年度西藏自治区科技厅联合资助项目（No. XZ202403ZY0006）、日喀则市2024年区域科技协同创新专项项目（No. QYXTZX-RKZ2024-01-1）、日喀则市2025年度科技计划项目（No. RKZ2025ZD-003）、2024年度拉萨市科技局资助项目（No. LSKJ202466）、2026年拉萨市科技局计划项目（No. LSKJ202644）和西藏大学学科领军人才项目（No. 0061243/047）资助

△ 通信作者，E-mail: 1207452530@qq.com

出版日期：2026-05-20

females and 217 g/L (SE = 2.291) in males, indicating successful modeling. The success rate was higher in females (77%, 14/18) than in males (42%, 8/19). Successfully modeled rats exhibited behavioral abnormalities such as cold aversion, preference for warmth, reduced responsiveness, curled-up posture with less movement, ruffled and lusterless fur, and purplish-dark discoloration of the skin and mucous membranes of the lips, tongue, paws, and tail. Compared with plain controls, Hb, red blood cell count (RBC), hematocrit (HCT), red blood cell distribution width (RDW), mean corpuscular volume (MCV), and lymphocyte percentage (LYMPH%) showed statistically significant differences after entering the plateau ($P < 0.05$). Body weight gain was lower in females than in males ($P < 0.001$). The increase in Hb concentration was consistent with the upward trend of blood pressure, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Conventional rearing for 40 days under natural plateau conditions at 3 650 m can successfully establish an HAPC animal model in SD rats, with a higher success rate in females than in males.

[Key words] High-altitude natural environment　High-altitude polycythemia　Animal model　Blood routine

青藏高原平均海拔4 000 m, 氧气浓度约为海平面的一半, 且气候独特, 低氧、低压、严寒等环境因素易诱发高原红细胞增多症(high altitude polycythemia, HAPC)、高原肺动脉高压(high altitude pulmonary hypertension, HAPH)等慢性高原病。其中HAPC最为常见, 其特征为外周血红细胞过度增殖、血红蛋白浓度异常升高及血液黏滞度增加, 严重时可导致微循环障碍、血栓形成及多器官功能损伤[1-2]。研究表明, HAPC极易发生于海拔3 500 m以上的高原地区, 且患病率随海拔升高而显著增加。我国海拔4 000 m左右地区的发病率为18.69%, 海拔4 500 m左右时发病率为22.0%[1-2]。研究发现HAPC的发生、发展在性别上存在显著差异, 且在不同种族间也有明显不同[3]。世居高原人群中HAPC发病率为1.21% ~ 12.78%, 同海拔世居安第斯人群达15%, 而移居高原的汉族人为5.59%[4]。HAPC严重威胁高原人群的生活质量甚至生命安全, 给社会带来沉重负担。

动物模型是研究疾病发病机制及干预手段的核心工具。目前, HAPC动物模型多基于人工模拟高原的低压氧舱构建[5-6], 其环境参数(如氧分压、温度、紫外线辐射等)与真实高原自然条件的复合作用存在显著差异; 另有一些研究采用口服氯化钴等复合因素复制模型[7-8], 但可能导致模型的病理特征与临床实际相偏离, 从而限制了研究成果的转化价值。因此, 在自然高原环境下建立符合HAPC病理生理特征的动物模型, 对于揭示高原低氧适应与失代偿机制、评估药物疗效及探索个体化防治策略具有重要意义。

1　材料与方法

1.1　实验动物

SPF级SD大鼠40只, 鼠龄3 ~ 4周, 雌雄各半, 体质量140 ~ 160 g。动物生产许可证号: SCXK(湘)2019-0004; 动物使用许可证号: SYXK(湘)2019-0017。本实验经西藏大学医学伦理审查委员会批准(批准号: ZDYXLL2024001), 实验过程中对动物的处置遵循科学技术部2006年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》[9]。采用G*Power 3.1软件估算样本量: 选择配对t检验, 设定检验效能$(1-\beta)$为0.8, 显著性水平α= 0.05, 根据预实验设定效应量d= 0.8, 计算得出至少需18只造模成功动物。考虑到长途运输及造模过程中可能死亡, 预计损耗率30% ~ 40%, 故初始样本量设为40只。动物从平原(四川成都, 平均海拔500 m)空运至西藏拉萨(海拔3 650 m)。

1.2　主要试剂与材料

SPF大小鼠维持配合饲料(天津科澳协力饲料有限公司); SPF玉米芯垫料(北京科澳协力饲料有限公司); 中央排风通风鼠盒系统(EVC, HH-A-5Ⅱ型, 猴皇动物实验设备科技有限公司); 血常规仪(Sysmex XS-500i, 日本); 一次性真空采血管、一次性使用无菌注射器。

1.3　实验方法

将40只SD大鼠在高原自然环境下常规饲养, 除海拔因素外, 其他环境因素不予额外控制。动物房温度维持17 ~ 25 ℃, 相对湿度40% ~ 70%, 采用12 h/12 h明暗交替光照, 每笼饲养4只, 雌雄分笼。每日每笼给予纯净水400 mL, 每2天给予饲料300 g, 玉米芯灭菌垫料每3 ~ 4 d更换1次。每日工作完成后进行清洁消毒。急性高原习服期(第1周)每日通过剪尾采血或尾静脉采血监测血常规, 之后每周检测1次, 血样采集后2 h内完成检测。目前尚无动物HAPC诊断标准, 故参照文献[10], 采用第六届国际高原医学和低氧生理学术大会提出的HAPC国际诊断标准(青海标准), 即雄性血红蛋白≥210 g/L、雌性血红蛋白≥190 g/L判定为HAPC造模成功。

1.4　统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行数据处理。一般资料采用统计学描述; 血常规、血压、体质量数据采用重复测量方差分析, 并用Mauchly法进行球形检验。对不满足球形假设的指标, 采用Greenhouse-Geisser法校正自由度及P值。若交互作用显著, 则进一步采用Bonferroni法进行校正。采

用GraphPad Prism 10.1.2软件制图。基于R语言中的Spearman算法构建血常规指标的网络结构，绘制表型网络图并进行系统分析。α= 0.05。

2 结果

2.1 一般情况

经40 d实验观察，SD大鼠群体呈现典型的多血症病理征象：畏寒喜暖、蜷缩少动、反应灵敏度降低，被毛蓬松且失去光泽，唇部、舌体、爪部及尾部皮肤黏膜呈紫黯色改变。上述表型与实验初期(第1天)相比差异显著。实验期间(同时监测血压)共死亡8只，其中雄性6只、雌性2只，最终存活32只。

2.2 血常规指标变化

2.2.1 急性高原习服期（7 d内）血常规指标变化

监测所有SD大鼠进入高原后第1～7天的血常规20项指标，结果显示血红蛋白(hemoglobin, Hb)、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、红细胞压积(hematocrit, HCT)的差异有统计学意义。雌性大鼠第1～7天的Hb差值为－11 g/L(P< 0.05)，RBC差值为-0.64×10^{12} L^{-1}(P< 0.05)，HCT差值为－4%(P< 0.05)；雄性大鼠Hb差值为－13.80 g/L(P< 0.001)，RBC差值为-0.79×10^{12} L^{-1}(P< 0.01)，HCT差值为－5.08%(P< 0.001)(图1)。此外，雄性SD大鼠的红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)及其两个参数RDW-CV和RDW-SD的差异有统计学意义(P< 0.001)(图1)。雌性SD大鼠的白细胞计数(white blood cell count, WBC, P< 0.01)、淋巴细胞百分比(lymphocyte percentage, LYMPH%, P< 0.05)、嗜酸性粒细胞百分比(eosinophil percentage, EO%, P< 0.001)差异有统计学意义(图1)。

2.2.2 造模过程中血常规指标变化

第1周与第6周(造模成功)比较，所有实验动物的Hb、RBC、HCT差异均有统计学意义(图2)。雌性大鼠第1周至第6周的Hb差值为－31.83 g/L(P< 0.001)，RBC差值为-2.31×10^{12}L^{-1}(P< 0.001)，HCT差值为－5.18%(P< 0.001)；雄性大鼠Hb差值为－33.90 g/L(P< 0.01)，RBC差值为-2.68×10^{12} L^{-1}(P< 0.001)，HCT差异有统计学意义(P< 0.05)。此外，红细胞分布宽度标准差(RDW-SD)、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、淋巴细胞百分比(LYMPH%, P< 0.001)的差异有统计学意义(图2)。雌性大鼠的平均红细胞血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC, P< 0.001)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEUT, P< 0.05)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYMPH, P< 0.01)差异有统计学意义(图2)。雄性大鼠的平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH, P< 0.001)、白细胞计数(white blood cell count, WBC, P< 0.01)、单核细胞计数(monocyte count, MONO, P< 0.05)差异有统计学意义(图2)。图3为第1天到第6周RBC、HCT、Hb三种指标的柱状图。可更直观地看出三种指标的变化。

2.3 相关性分析

2.3.1 急性高原习服期（7 d内）血常规指标相关性

7 d内血常规各指标间存在一定相关性：WBC与HCT、MCV、PLT、RDW-SD、RDW-CV、LYMPH、MONO呈正相关；RBC与Hb、HCT、MCHC、RDW-CV、BASO、BASO%呈正相关；Hb与HCT、MCHC、RDW-CV、BASO、BASO%呈正相关；HCT与MCV、PLT、RDW-SD、RDW-

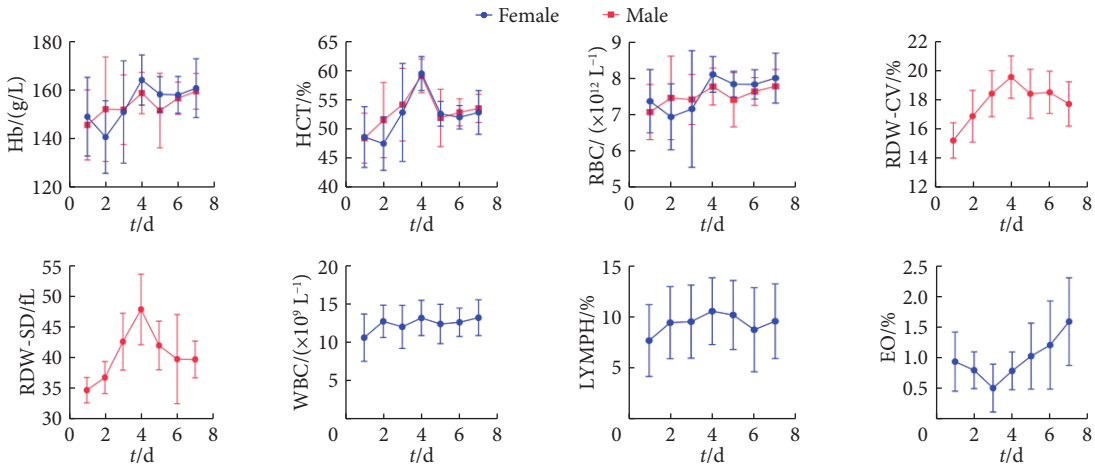


图 1 第1～7天急性高原习服期差异指标变化趋势

Fig 1 Trends of differential indicators during the 1-7 day acute high-altitude acclimatization period

Hb: hemoglobin; HCT: hematocrit; RBC: red blood cell count; RDW-CV: red cell distribution width coefficient of variation; RDW-SD: red cell distribution width standard deviation; WBC: white blood cell count; LYMPH: lymphocyte percentage; EO: eosinophil percentage. n = 40.

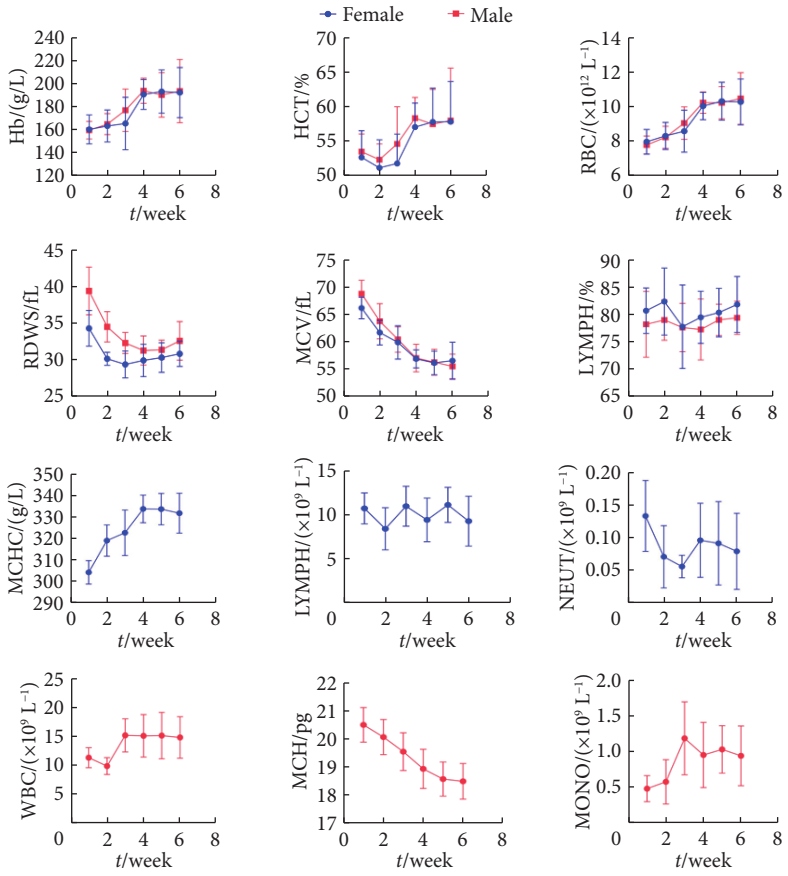


图 2 造模过程中差异指标变化趋势

Fig 2 Trends of differential indicators during modeling

MCV: mean corpuscular volume; MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration; MCH: mean corpuscular hemoglobin; NEUT: neutrophil; MONO: monocyte. The other abbreviations are given in the footnote to Fig 1. n = 32.

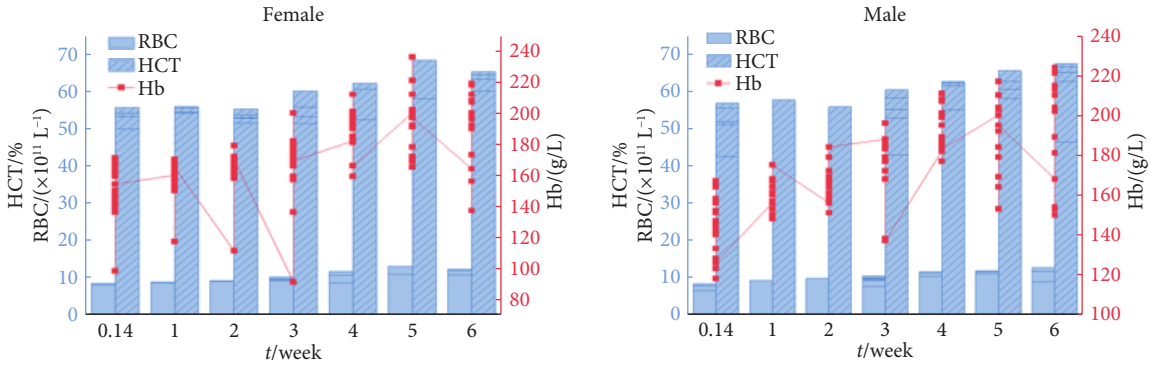


图 3 第1天至第6周RBC、HCT、Hb含量变化

Fig 3 Changes in RBC, HCT, and Hb levels from Day 1 to Week 6

Hb: hemoglobin; HCT: hematocrit; RBC: red blood cell count. Females: n = 18, Males: n = 14.

CV、LYMPH、BASO呈正相关; MCV与MCH、PLT、RDW-CV、RDW-SD、MONO呈正相关; WBC与MCHC、NEUT、NEUT%、EO%呈负相关; RBC与MCV、MCH呈负相关; HCT与MCHC、EO%呈负相关; MCV与MCHC、EO%呈负相关; MCHC与PLT、RDW-CV、RDW-SD、LYMPH呈负相关; PLT与EO%呈负相关; RDW-SD与EO、EO%呈负相关; RDW-CV与EO、EO%呈负相关; LYMPH与MONO、BASO呈负相关; MONO与NEUT%、LYMPH%呈负相关。

2.3.2 高原暴露时间与血常规指标的相关性

造模过程中, HAPC的发生与时间、雄性性别、RBC、Hb、HCT、MCHC、PDW-C呈正相关, 与MCV、MCH、RDW-CV、LYMPH%、MONO%、EO%呈负相关, 与PLT无显著相关性(图4)。

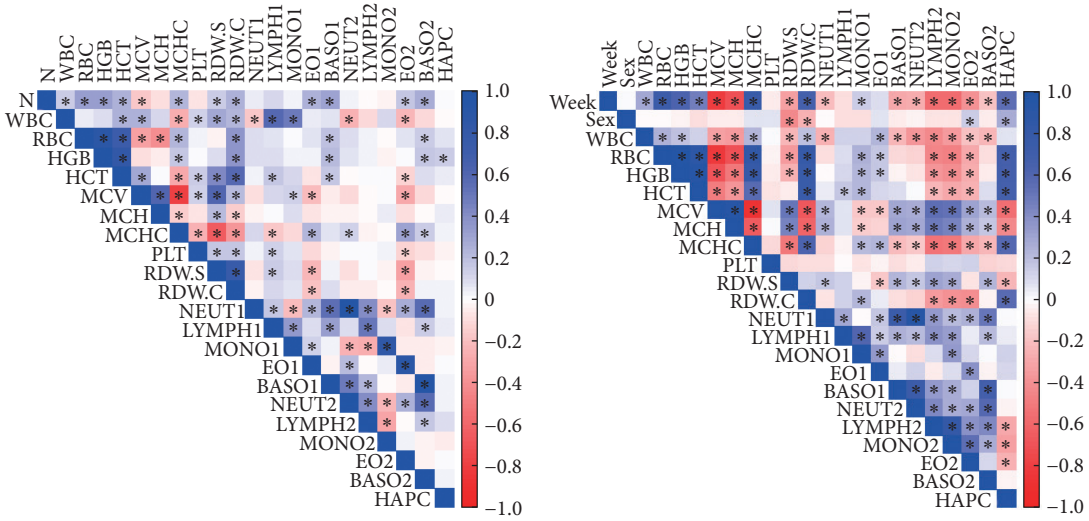


图 4 HAPC大鼠血常规指标之间的相关性分析热图

Fig 4 Heatmap of correlation analysis among hematological parameters in HAPC rats

The left panel shows correlations between parameters measured at days 1-7. The right panel shows correlations of pooled data, with week and sex included as covariates. * indicate statistically significant correlations ($P < 0.05$); N: grouping; the other abbreviations are given in the footnote to Fig 1 and Fig 2.

2.3.3 高原暴露时间与体质量的相关性

SD大鼠体质量增长与高原停留时间呈显著正相关(图5)。无论短期(7 d内)还是长期滞留,雄性大鼠体质量增长速率均明显高于雌性。与第1天相比,第2天及以后各时间点雄性体质量增长均明显高于雌性,第7天时体质量差值最大($P< 0.001$)。

2.3.4 高原暴露时间与血压的相关性

随着高原暴露时间的延长,大鼠血压呈上升趋势,但第1周与第6周相比差异无统计学意义($P> 0.05$)(图6)。

2.3.5 表型网络分析

表型网络分析显示(网络资源附件附图1),造模成功大鼠的Hb与RBC、HCT、MCHC、体质量呈较强正相关,而RBC与MCV、MCH、RDW-SD、RDW-CV呈较强的负相关。血压与Hb之间存在弱相关性。网络中心性较强,Hb、HCT、RBC、MCH、MCHC、MCV为关键节点。

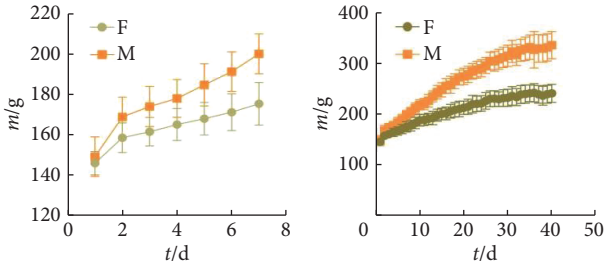


图 5 大鼠体质量变化趋势

Fig 5 Trend of body mass change in rats

F: female; M: male. Left panel: n = 40 rats; Right panel: n = 32 rats.

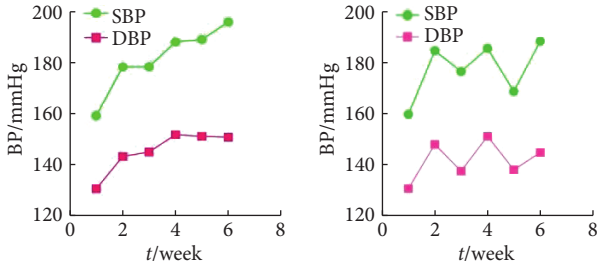


图 6 血压变化的趋势图

Fig 6 Blood pressure variation trends

The left figure shows the blood pressure (BP) changes in all rats, and the right figure shows the BP changes after successful model establishment. 1 mmHg = 0.133 kPa. Left: n = 32 rats; Right: n = 20 rats.

3 讨论

HAPC是机体暴露于高原缺氧环境时,红细胞代偿性过度增生,导致血液黏滞度增高、血流阻力增加,进而引起一系列症状和体征的临床综合征[11]。本研究在高原自然环境(海拔3 650 m,西藏拉萨)下常规饲养SD大鼠,成功构建了HAPC动物模型,为高原疾病机制研究和防治策略优化提供了实验基础。结果表明,SD大鼠在高原自然环境下饲养40 d后,Hb、RBC、HCT等指标显著升高,符合HAPC诊断标准(雌性Hb≥190 g/L,雄性Hb≥210 g/L)[10],与YU [12]、司本辉等[13]报道一致。与以往基于人工模拟高原低压氧舱构建的模型相比[5-6],本研究在真实高原自然条件下建立的模型更符合HAPC的病理生理特征,具有更高的转化价值。此外,本研究中雌性大鼠NEUT%显著升高,提示长期低氧可导致机体免疫功能减弱;RDW-CV与RDW-SD显著降低,可能与红细胞变形能力减弱、质地变

脆有关[14-16]; MCH显著降低, 提示单个红细胞携氧能力减弱, 这可能与低氧条件下铁代谢障碍有关[17]; LYMPH及LYMPH%显著降低, 提示免疫功能下降, 这与HAPC患者的临床特征一致。

本研究发现, 雌性SD大鼠HAPC造模成功率(77%)高于雄性(42%), 与临床报道男性HAPC发病率高于女性的现象[8, 18-19]存在差异。造成这种种间差异的原因可能包括: 人类女性通过月经周期性失血实现“自然放血”, 从而预防红细胞过度增生[20]; 而雌性SD大鼠虽具有动情周期, 但在未受孕时子宫内膜被吸收而非脱落。此外, 不同物种对高原低氧应激的生理响应模式可能不同, 这反映了啮齿类与人类在高原适应机制上的潜在差异。因此, 在选择造模动物时, 应事先了解模式动物的生理习性。

雌性大鼠在高原低氧环境下的体质量增长速率显著低于雄性, 且平均体重更轻。在急性高原习服期(7 d内), 雌雄大鼠体质量均呈增长趋势, 这与文献[21]报道的低压氧舱模拟急进高原时体质量下降的结果不一致, 可能与自然高原环境与低压氧舱之间的差异(如模拟海拔高度更高)有关。在长期滞留阶段, 雄性大鼠的体质量增长持续显著高于雌性[22-23]。从进化生物学角度来看, 雌性体质量较轻反映了自然选择对繁殖效率与生存竞争之间的平衡调节。

进入高原后, 低氧环境可诱发心血管系统的适应性改变, 血压的动态变化是一个重要的生理调节指标。本研究发现, 血压随高原暴露时间的延长呈上升趋势, 但第1周与第6周之间的差异无统计学意义, 这可能与暴露时间较短有关。该结果与文献[24]报道的高原暴露≥7年时血压与暴露时长呈正相关的研究结果一致。

相关性分析发现, WBC与Hb呈正相关[25]。缺氧刺激造血系统在生成红细胞的同时也导致白细胞增多, 从而加重HAPC的高黏滞状态, 此外, 这一现象也可能与反复剪尾采血引起的炎症反应有关。血压与Hb仅存在弱相关性: 在急性低氧暴露阶段, Hb升高与血压上升趋势一致, 这可能与血液黏滞度增加导致的外周血管阻力升高有关, 但差异未达到统计学意义, 与以往文献报道Hb浓度增加与高原高血压密切相关的结果[24, 26]部分一致。PLT与Hb无相关性, 与以往报道中红细胞大量增生后血小板消耗减少的结果[27]不一致, 其原因可能在于初入高原时骨髓仍处于代偿期, 血小板下降不显著[28], 这与暴露时长有关。

本研究旨在观察高原自然环境下SD大鼠HAPC的总体发病率、性别差异及造模所需时间。所有动物进入高原后未接受任何干预, 达到诊断标准者自然归为实验组, 未达标者作为正常对照组。研究未设立平原对照组, 以避免人工模拟条件可能引入的混杂变量。然而, 本研究仍存在一定局限性: 观察周期仅为40 d, 未能评估长期暴露的影响; 模式动物与人类实验结果之间存在差异, 且目前尚无针对模式动物的HAPC诊断标准, 仅能参照人体标准[29]。未来研究应开展不同海拔梯度、不同暴露时长的实验, 并探索建立模式动物专用的诊断标准。

综上所述, 在海拔3 650 m的高原自然环境下常规饲养40 d, 可成功构建HAPC动物模型, 且雌性SD大鼠的造模成功率高于雄性。该模型可为高原疾病的机制研究及药物筛选提供可靠的实验工具。

*　　*　　*

作者贡献声明　尼珍负责论文构思、正式分析、研究方法、软件、可视化、初稿写作和审读与编辑写作, 方龙伟、旦增德琼和王瑾负责调查研究和数据审编, 央拉、多吉卓玛和德央负责提供资源和监督指导, 巴桑卓玛负责研究项目管理、经费获取和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的版本进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution　NIZHEN is responsible for conceptualization, formal analysis, methodology, software, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. FANG Longwei, DANZENGDEQIONG, and WANG Jin are responsible for investigation and data curation. YANGLA, DUOJIZHUOMA, and DEYANG are responsible for resources and supervision. BASANGZHUOMA is responsible for project administration, funding acquisition, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests　All authors declare no competing interests.

参　考　文　献

[1] SONG Z, ZHANG A, LUO J, *et al*. Prevalence of high-altitude polycythemia and hyperuricemia and risk factors for hyperuricemia in high-altitude immigrants. High Alt Med Biol, 2023, 24(2): 132-138. doi: 10.1089/ham.2022.0133.

[2] WANG H, LIU D, SONG P, *et al*. Microarray-based prediction of polycythemia after exposure to high altitudes. Genes (Basel), 2022, 13(7): 1193. doi: 10.3390/genes13071193.

[3] ZHOU X, BAO Q, CUI Y, *et al*. Life destiny of erythrocyte in high altitude erythrocytosis: mechanisms underlying the progression from physiological (moderate) to pathological (excessive) high-altitude erythrocytosis. Front Genet, 2025, 16: 1528935. doi: 10.3389/fgene.2025.1528935.

[4] 高钰琪. 高原军事医学. 重庆: 重庆出版社, 2005: 59.

[5] CHEN K, LI N, FAN F, *et al*. Tibetan medicine Duoxuekang capsule ameliorates high-altitude polycythemia accompanied by brain injury. Front Pharmacol, 2021, 12: 680636. doi: 10.3389/fphar.2021.680636.

[6] QILE M, XU Q, YE Y, *et al*. Erythrocytes display metabolic changes in high-altitude polycythemia. High Alt Med Biol, 2023, 24(2): 104-109. doi: 10.1089/ham.2022.0151.

[7] 姜平, 贾守宁, 徐国治, 等. 高原红细胞增多症大鼠疾病模型的复制. 高

原医学杂志, 1996, 6(2): 19-22.
JIANG P, JIA S N, XU G Z, *et al*. Replication of a rat disease model of high altitude polycythemia. J High Alt Med, 1996, 6(2): 19-22.
[8] 曾靖. 高原红细胞增多症(HAPC)大鼠模型的病理学研究. 雅安: 四川农业大学, 2016.
ZENG J. Pathological study of a rat model of high altitude polycythemia (HAPC). Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2016.
[9] 史晓萍, 宗阿南, 陶钧, 等.《关于善待实验动物的指导性意见》的研究. 中国医科大学学报, 2007, 36(4): 493. doi: 10.3969/j.issn.0258-4646.2007.04.051.
SHI X P, ZONG A N, TAO J, *et al*. Study on the "Guiding Opinions on the Humane Treatment of Laboratory Animals". J China Med Univ, 2007, 36(4): 493. doi: 10.3969/j.issn.0258-4646.2007.04.051.
[10] 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. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5. doi: 10.3969/j.issn.1006-8252.2005.01.002.
Expert Panel on Chronic Mountain Sickness of the International Society for Mountain Medicine. The Qinghai diagnostic criteria for chronic mountain sickness promulgated at the 6th International Congress on High Altitude Medicine and Hypoxia Physiology. J Qinghai Med Coll, 2005, 26(1): 3-5. doi: 10.3969/j.issn.1006-8252.2005.01.002.
[11] LI K, LUOBU G, WU P, *et al*. Ameliorating effects of the HIF-2α inhibitor PT2385 on high-altitude polycythemia. Eur J Pharm Sci, 2024, 201: 106857. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106857.
[12] YU S, YE Y, WUREN T, *et al*. Alteration in the number, morphology, function, and metabolism of erythrocytes in high-altitude polycythemia. Front Physiol, 2024, 15: 1359357. doi: 10.3389/fphys.2024.1359357.
[13] 司本辉, 肖青林, 常开齐, 等. 高原不同人群血液流变学指标改变及血液粘度的调节. 微循环学杂志, 2004, 14(4): 43-45. doi: 10.3969/j.issn.1005-1740.2004.04.017.
SI B H, XIAO Q L, CHANG K Q, *et al*. Changes of hemorheological parameters and regulation of blood viscosity in different populations at high altitude. Chin J Microcirc, 2004, 14(4): 43-45. doi: 10.3969/j.issn.1005-1740.2004.04.017.
[14] FENG S, WEI G, YANG X, *et al*. Changes in expression levels of erythrocyte and immune-related genes are associated with high altitude polycythemia. BMC Med Genomics, 2023, 16(1): 174. doi: 10.1186/s12920-023-01613-9.
[15] 俞纯山. 血液流变学研究进展及其临床应用. 实用医学杂志, 2002, 18(5): 449-451. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2002.05.001.
YU C S. Research progress and clinical application of hemorheology. J Pract Med, 2002, 18(5): 449-451. doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2002.05.001.
[16] 杜贵年. 血液流变学检测的研究进展. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(25): 5121-5124. doi: 10.16281/j.cnki.jocml.2016.25.138.
DU G N. Research progress in hemorheology testing. Electron J Clin Med Lit, 2016, 3(25): 5121-5124. doi: 10.16281/j.cnki.jocml.2016.25.138.
[17] Nahoui-Zarouri I, Léger C, El Samra G, *et al*. Time-dependent effects of hypoxia on cell metabolism, signaling, and iron homeostasis in the hematopoietic progenitor model KG1a. FEBS Open Bio, 2023, 13(7): 1291-1308. doi: 10.1002/2211-5463.13527.
[18] GONZALES G F, GASCO M, TAPIA V, *et al*. High serum testosterone levels are associated with excessive erythrocytosis of chronic mountain sickness in men. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009, 296(6): E1319-E1325. doi: 10.1152/ajpendo.90940.2008.
[19] 白玛康卓, 巴桑次仁, 次仁央宗, 等. 不同海拔地区世居藏族人群高原红细胞增多症患病率的流行病学调查. 第三军医大学学报, 2016, 38(3): 220-225. doi: 10.16016/j.1000-5404.201506054.
BAIMAKANGZHUO, BASANGCIREN, CIRENYANGZONG, *et al*. Epidemiological investigation on prevalence of high altitude polycythemia in native Tibetan populations at different altitudes. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(3): 220-225. doi: 10.16016/j.1000-5404.201506054.
[20] GONZALES G F. Serum testosterone levels and excessive erythrocytosis during the process of adaptation to high altitudes. Asian J Androl, 2013, 15(3): 368-374. doi: 10.1038/aja.2012.170.
[21] 闫佳怡. 急进高原大鼠心肌损伤发病机制及抗急性高原病药物研究. 广州: 广东药科大学, 2022.
YAN J Y. Pathogenesis of myocardial injury in rats rapidly exposed to high altitude and research on anti-acute mountain sickness drugs. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University, 2022.
[22] 吴俊霞, 王益君, 刘苏熠, 等. 性激素对雌雄大鼠体重的差异性调节作用研究//2013中国环境科学学会学术年会论文集. 昆明, 2013.
WU J X, WANG Y J, LIU S Y, *et al*. Differential regulatory effects of sex hormones on body weight in male and female rats//Proceedings of the 2013 Annual Conference of the Chinese Society for Environmental Sciences. Kunming, 2013.
[23] 申栋帅, 陆璐, 王红义, 等. 不同低氧胁迫方式下SD大鼠急进高原模型的比较研究. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 1001-1011. doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2024.08.006.
SHEN D S, LU L, WANG H Y, *et al*. Comparative study on SD rat models of rapid high-altitude exposure under different hypoxic stress modes. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(3): 1001-1011. doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2024.08.006.
[24] 姚媛媛, 张鑫, 赵丽明, 等. 高原相关高血压研究现状与展望. 四川大学学报(医学版), 2024, 55(6): 1454-1459. doi: 10.12182/20241160504.
YAO Y Y, ZHANG X, ZHAO L M, *et al*. Research status and prospects of high altitude-related hypertension. J Sichuan Univ (Med Sci), 2024, 55(6): 1454-1459. doi: 10.12182/20241160504.
[25] 孙岩, 李军, 李刚, 等. 血清铁蛋白、血红蛋白及外周血白细胞与老年代谢综合征关系的研究. 华西医学, 2009, 24(3): 700-704.
[26] PALUBISKI L M, O'HALLORAN K D, O'NEILL J. Renal physiological adaptation to high altitude: a systematic review. Front Physiol, 2020, 11: 756. doi: 10.3389/fphys.2020.00756.
[27] 熊权鑫. PI3K/AKT/NF-kB信号通路对高原红细胞增多症大鼠骨髓组织中HIF-1α表达变化的调控作用研究. 雅安: 四川农业大学, 2018.
XIONG Q X. Regulatory effect of PI3K/AKT/NF-kB signaling pathway on HIF-1α expression in bone marrow of rats with high altitude polycythemia. Ya'an: Sichuan Agricultural University, 2018.
[28] 肖军, 李小薇, 雷慧芬, 等. 高原环境对人外周血细胞的影响. 中国输血杂志, 2017, 30(8): 870-872. doi: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.08.005.
XIAO J, LI X W, LEI H F, *et al*. Effects of high altitude environment on human peripheral blood cells. Chin J Blood Transfus, 2017, 30(8): 870-872. doi: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2017.08.005.
[29] YANG M, ZHU M, SONG K, *et al*. VHL gene methylation contributes to excessive erythrocytosis in chronic mountain sickness rat model by upregulating the HIF-2α/EPO pathway. Life Sci, 2021, 266: 118873. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118873.

（2025 – 04 – 16收稿, 2025 – 09 – 03修回）
编辑 刘 华

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议（CC BY-NC 4.0），详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。
OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.
© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部
Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*