

血细胞比容与原发性高血压病相关性研究进展

谢飘 傅广

【摘要】 高血压病是一种最常见的慢性病，其导致的心、脑、肾等靶器官损害严重影响人们的生活质量，大量消耗我国社会资源。高血压病的发病机制复杂，已肯定的是与血液流变学及机体代谢异常的关系密切。如何应用最低成本预测高血压病的严重程度及心血管事件发生风险，是我国当今研究的主要课题。血细胞比容是反映血液流变学最主要的指标，亦是实验室常测指标，该文主要从血细胞比容与原发性高血压病的相关性及可能的机制展开综述，希望为高血压病的治疗提供新思路和新方法。

【关键词】 血细胞比容；原发性高血压病；机制

Research progress on correlation between hematocrit and essential hypertension Xie Piao, Fu Guang.
Department of Cardiology, the First Hospital of Changsha, Changsha Hospital Affiliated to University of South China, Changsha 410005, China

Corresponding author, Fu Guang, E-mail: fuguangyisheng@163.com

【Abstract】 Hypertension is the most common chronic disease, which can cause damages to the heart, brain, kidney and other target organs. These damages severely affect the patients' quality of life and consume a great deal of social resources. The pathogenesis of hypertension is complicated. It has been confirmed that hypertension is intimately associated with hemorheology and abnormal metabolism. How to utilize the lowest cost to predict the severity of hypertension and the risk of cardiovascular events is the main subject of current research in China. Hematocrit is the most pivotal indicator of hemorheology, and it is also a regular laboratory indicator. In this article, the correlation between hemotocrit and essential hypertension and the potential mechanism were investigated and reviewed, aiming to provide novel ideas and methods for the treatment of hypertension.

【Key words】 Hematocrit; Essential hypertension; Mechanism

血细胞比容（HCT）指的是经过离心后，血细胞占全血容积的百分比，亦称血细胞压积或红细胞压积，其正常范围为 37~50 vol%（温氏法），男性为 40~50 vol%，平均为 45 vol%，女性为 37~48 vol%，平均为 40 vol%，HCT 的变化可从侧面反映红细胞的大小和数目^[1]。近年来多项研究发现红细胞参数（红细胞计数、红细胞分布宽度、血红蛋白含量、HCT）可能是高血压病的预测因子，有望提高预测高血压病的能力。已有大量研究显示，HCT 与高血压病的发生发展，甚至与高

血压靶器官损害存在相关性，其机制复杂，且相互交叉，HCT 与高血压病之间的相关性与血黏度、一氧化氮信号通路、胰岛素抵抗、血液中雌激素水平、交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮（RAAS）活性有关。降低 HCT 水平或许有助于控制高血压病的发生发展及靶器官损害。

一、HCT 与血压相关

早在 19 世纪，Mched 等利用高分子质量葡聚糖增强红细胞聚集性的方法，通过增加红细胞数量升高 HCT，成功地研制了高血压病的实验室模

型。红细胞是构成 HCT 最主要的成分,在血管内血容量不变的情况下,HCT 随红细胞数量的增加而升高。Wright 等(1982 年)就有报导,高血压病老鼠的红细胞中可能存在高血压因子,该因子可促进高血压病的发生。Jae 等(2014 年)研究发现 HCT 升高增加高血压病的发生风险,有理由认为或许可以通过监测 HCT 预测高血压病的发生风险。Wu 等^[2]学者亦认为,在多个血液参数中,HCT 对高血压病的患病贡献最大。丁飞等^[3]、李恩恩等^[4]也发现在年龄 ≥ 80 岁的高血压病患者中,舒张压水平与 HCT 值呈正相关。

一项对中国徐州市区成人高血压前期[收缩压在 120~139 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)或舒张压在 80~89 mm Hg]与 HCT 的关系研究发现,18~60 岁的受试者以及低 LDL 的受试者,HCT 独立地增加了高血压病前期的风险^[5]。

我国一项队列研究对 8 218 名女性和 12 388 名男性随访 3 年,用 Cox 回归分析逐步调整协变量(吸烟、年龄、饮酒史、BMI、收缩压、空腹血糖、血肌酐、血脂等),使用四分类法将 HCT 值分成 Q1、Q2、Q3、Q4 共 4 组(Q1 为 $\leq 38.90\%$,Q2 为 38.91%~40.79%,Q3 为 40.80%~42.53%,Q4 为 $> 42.53\%$),女性调整相关影响变量后,Q4、Q3、Q2 组对于 Q1 组发生高血压病的风险比(95% CI)分别为 1.05 (0.85~1.29)、1.25 (1.03~1.51)、1.22 (1.00~1.48),趋势检验 $P=0.0169$,显示女性 HCT 与高血压病有明显的相关性,认为 HCT 可作为女性高血压病发生的预测因子^[6]。

而国外一项动物实验研究发现,HCT 低幅度的急剧升高(升高幅度小于 10%)会导致心脏输出量(CO)和平均动脉压(MAP)显著降低,而 HCT 低幅度的降低会导致 MAP 增加,作者认为这可能与一氧化氮的生物利用度有关,而该研究亦发现,当 HCT 大幅度增加时,与对照组相比,CO 和 MAP 没有显著差异^[7]。总之,已有的研究结论尚不一致,但大部分研究表明,HCT 与高血压病相关。

二、HCT 与原发高血压病死亡风险相关

英国一项大样本研究对 10 951 例成人高血压病患者随访 35 年,使用 Cox 比例风险模型来估计全原因,包括心血管和非心血管死亡的危险率,发现 HCT 与死亡风险增加有关,HCT 在 38~42 vol% 的范围内,心血管死亡风险最低,HCT 值水平大于 42 vol%,死亡风险随 HCT 的增加而增加。

在 HCT 与死亡率相关性曲线中,男性的心血管疾病死亡率和非心血管疾病死亡率的相关性曲线呈 J 形,而女性的相关性曲线仅在非心血管疾病死亡率中呈 U 型,从而认为,HCT 可以非线性 and 性别差异性的方式预测成人高血压病的长期死亡率^[8]。

三、HCT 与高血压病相关的心血管疾病存在关联

HCT 是心血管疾病发病率和死亡率的危险指标。国内外多项前瞻性研究已证实 HCT 与心血管疾病风险之间存在关联^[6-8]。孙婷丽等^[9]通过使用前列地尔治疗慢性肾衰竭患者,并比较治疗前后血液流变学指标,发现使用前列地尔后慢性肾衰竭的患者肾功能指标较前好转,HCT、血黏度指标也较治疗前下降,推测其机制与前列地尔改善肾动脉血流及血液流变学相关。一方面,当 HCT 增加时,肾动脉血黏度增加,肾动脉阻力升高,增加了肾动脉微血栓的形成,前列地尔通过改善微循环,减少血细胞聚集,从而改善肾功能;另一方面,HCT 或许与肾脏局部的 RAAS 活性相关,HCT 增加时,促进了肾脏局部 RAAS 的激活。

综上所述,在评价 HCT 对原发性高血压病的影响时应根据不同人群、性别、年龄、是否有高血压并发症等综合分析其影响因素,从而更好地指导临床。以上大部分研究表明,HCT 与高血压病存在明显的相关性,并可能通过不同的途径影响高血压病的发生和发展。在新诊断的高血压病患者的评估和管理中,是否可以将 HCT 水平作为一个重要的风险预测因子,以及纳入高血压病管理策略值得进一步探讨。

四、HCT 影响血压的可能机制

1. 与血黏度有关

血黏度增高程度和血压升高程度之间呈正相关趋势,HCT 是影响血黏度的最重要的因素。这种观点因有大量的研究证实而被大多数学者认可。

血黏度是血管阻力的决定因素,当血黏度增大时,会导致血流减慢,循环缺血缺氧,而循环缺血缺氧又会刺激红细胞生成,进一步增加血黏度,形成恶性循环,进而导致高血压病的发生。He 等(2015 年)利用流体-结构相互作用求解脉冲波特性,从物理学的角度得出:血液高黏会降低血流速度,同时提高血管压力水平,这些影响对血压、动脉粥样硬化和血栓形成都起着重要的作用。林玲等(2016 年)对高血压病患者用等容性血液稀释疗法配合光量子低能量氦氛激光紫

外线复合照射磁化充氧后回输自体血的方法降低 HCT, 发现与未经血液平衡疗法处理的对照组相比, 血压有显著的降低。

血黏度增加导致血管炎症反应加强, HCT 升高会导致血黏度增加, 从而增加血细胞之间及血细胞与血管之间的摩擦力, 导致动脉壁的生物力学磨损、损伤和炎症, 进而导致高血压病的发生。新近有研究表明, 细胞因子诱导激活血管紧张素 II 1 型受体 (AT₁R) 的自身抗体 AT₁-AA 的产生, 而这些抗体可引发高血压病^[10]。

2. 与胰岛素抵抗相关

已有研究证实, 约半数的原发性高血压病患者存在不同程度的胰岛素抵抗, 尤其在肥胖、血脂升高、高血压及糖耐量异常并存四联症的患者中最为明显^[11]。Natali 等 (2015 年) 研究认为, 在 2 型糖尿病患者中, 血液中 HCT 往往较高。当血黏度增加, 血流速度缓慢, 血流量下降致使骨骼肌的葡萄糖运送率降低, 另外, 当 HCT 增加时, 胰腺的供血减少, 导致胰腺 β 细胞释放功能减弱, 使胰岛素分泌不足。

Salazar 等 (2008 年) 一项前瞻性研究对糖尿病患者随访 1 年, 使用格列苯脲联合二甲双胍降糖治疗, 观察 HCT 与 MAP 的变化, 研究显示, 当血糖得到控制后, HCT 与血黏度均增加, 但血压和血管阻力却下降了 6%。这与大部分研究的结论不相符, 其机制可能与血黏度增加, 加强了一氧化氮的生物利用度, 从而抵消了 HCT 与血黏度增加所致的血压增高。

3. 与交感神经系统活性相关

Francesco 等 (1996 年) 研究显示, HCT 与高血压病相关, 其机制可能为 HCT 增加, 胰岛素抵抗增加, 导致交感神经系统活性增高, 交感神经系统兴奋, 心率增快, 心排量增加, 血压升高; 同时, 外周血管收缩, 血管阻力增强, 进一步升高血压。

4. 与一氧化氮信号通路有关

高血压病的形成已经证实与血液中一氧化氮的含量相关。内皮一氧化氮合酶 (eNOS) 主要位于血管内皮细胞, eNOS 催化 L-精氨酸和分子氧生成一氧化氮和 L-瓜氨酸, 是维持心血管动态平衡极其重要的调节剂, 可以调节血管的直径, 抑制动脉血管的增殖和凋亡, 人类编码 eNOS 的基因位于染色体 7q36。HCT 微小的急剧的变化可导致 CO 和 MAP 变化, 而在 eNOS 基因敲除的小鼠中,

没有发生这种现象, 说明 HCT 影响血压的机制与 eNOS 相关^[7]。在红细胞中亦携带 eNOS, L-精氨酸的转化与内皮细胞相同, 在浆膜和细胞质中, L-精氨酸以及钙通过 PI3 激酶磷酸化, 分解成一氧化氮, 据此推测, HCT 可以通过影响 eNOS 影响一氧化氮, 从而影响血压^[13]。

波兰一项研究通过比较红细胞增多症 (PV) 患者和健康患者的血压、MAP、血黏度及游离血红蛋白 (fHB) 发现, MAP 增高的 PV 患者较健康对照组 HCT 和 fHB 明显升高。fHB 的增加可加速血管内皮一氧化氮的清除^[14]。因 fHB 是红细胞内运输氧的特殊蛋白质, 从而推测高 HCT 可能是决定 PV 患者高血压病发展的一个关键因素。fHB 对一氧化氮的直接负作用或许可以解释高 HCT 和高血压病及心血管疾病之间的联系。

5. HCT 可能通过雌激素水平影响血压

雌激素与高血压病、冠状动脉疾病和脑卒中密切相关。研究显示, 与男性高血压病患者比较, 女性 HCT 升高增加高血压病的发生风险更显著^[6]。Davi 等 (2001 年) 研究显示, 绝经后的女性与绝经前女性相比, 冠状动脉病变更严重。女性绝经后雌激素水平下降可导致血压昼夜节律异常及内皮功能紊乱^[15]。雌激素对心血管的保护作用与雌激素对提高红细胞的变形能力相关^[16]。雌激素可改善血管内皮祖细胞功能、扩张冠状动脉血管、增加冠状动脉血流量、改善血黏度、减轻冠状动脉痉挛, 抑制单核细胞向内皮下的迁移从而抑制其向泡沫细胞的转化, 抑制血管平滑肌细胞的增殖和血小板聚集, 且可通过调节血脂水平等多种途径降低女性冠状动脉事件的发生率^[17-19]。

6. HCT 可通过 RAAS 系统激活影响血压

HCT 是血液流变学的重要影响因素, 血黏度的增加能直接引起循环障碍, 使组织器官灌注不足、缺血缺氧及代谢紊乱, 进而引起 RAAS 激活及去甲肾上腺素分泌增多, 导致血管收缩, 外周阻力增高而引起血压升高, 进而并发心、脑血管疾病。

五、展 望

目前绝大部分研究显示 HCT 与血压有一定相关性, 在一定范围内, HCT 越高, 血压亦越高, 不仅如此, HCT 与高血压病所致的靶器官损害亦相关。其机制可能与升高的 HCT 增加血黏度、增加血管阻力、影响 eNOS-一氧化氮信号通路、增加胰岛素抵抗、降低雌激素水平、刺激交感神经

兴奋及激活 RAAS 系统等相关。新近还有研究者认为 HCT 与高血压病的关系可能与心房脑钠肽分泌相关^[20]。但 HCT 与高血压病的相关性研究结论并不完全一致,其相关的机制亦不十分清楚,HCT 是否与高血压病的分型,晨峰血压及血压变异性相关尚有待进一步研究。降低 HCT 是否有利于降低血压且减少并发症亦有待进一步探讨。总之,HCT 与高血压病的相关性研究有待进一步推进,或许能为高血压病的全面防控提供新的方法。

参 考 文 献

- [1] 万学红,卢雪峰.诊断学.9版.北京:人民卫生出版社,2018:249-251.
- [2] Wu S, Lin H, Zhang C, Zhang Q, Zhang D, Zhang Y, Meng W, Zhu Z, Tang F, Xue F, Liu Y. Association between erythrocyte parameters and metabolic syndrome in urban Han Chinese: a longitudinal cohort study. *BMC Public Health*, 2013, 13: 989.
- [3] 丁飞,王梅,赵进容,赵瑜.血红蛋白、血细胞比容与老年高血压患者舒张压的相关性. *中国老年学杂志*, 2017, 37(3): 581-583.
- [4] 李偲偲,胡元会,魏艺,杜柏,褚瑜光,李可.老老年高血压病人舒张压与血红蛋白、红细胞比容的相关性分析. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(9): 936-939.
- [5] Liu X, Liang J, Qiu Q, Zhu Y, Sun Y, Ying P, Teng F, Wang Y, Qi L. Association of hematocrit and pre-hypertension among Chinese adults: the CRC study. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 1123-1128.
- [6] 陈亚飞,王春霞,袁中尚,张文超,刘娅飞,李向一,阿力木·达依木,许艺博,薛付忠.血细胞比容与高血压发生风险的队列研究. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(11): 973-978.
- [7] Vázquez BY, Martini J, Tsai AG, Johnson PC, Cabrales P, Intaglietta M. The variability of blood pressure due to small changes of hematocrit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(3): H863-H867.
- [8] Paul L, Jeemon P, Hewitt J, McCallum L, Higgins P, Walters M, McClure J, Dawson J, Meredith P, Jones GC, Muir S, Dominiczak AF, Lowe G, McInnes GT, Padmanabhan S. Hematocrit predicts long-term mortality in a nonlinear and sex-specific manner in hypertensive adults. *Hypertension*, 2012, 60(3): 631-638.
- [9] 孙婷丽,杨静波,董文鹏,孙薇,刘继章.前列地尔治疗慢性肾功能衰竭的疗效及其机制研究. *中国现代医生*, 2017, 55(12): 110-112.
- [10] Liu C, Kellems RE, Xia Y. Inflammation, autoimmunity, and hypertension: the essential role of tissue transglutaminase. *Am J Hypertens*, 2017, 30(8): 756-764.
- [11] Rosendorff C. Hypertension: mechanisms and diagnosis. *Essential cardiology*. 3rd Ed. New York, 2013: 543-559.
- [12] Salazar Vázquez BY, Salazar Vázquez MA, Venzor VC, Negrete AC, Cabrales P, Díaz JS, Intaglietta M. Increased hematocrit and reduced blood pressure following control of glycemia in diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008, 38(1): 57-64.
- [13] Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, Lauer T, Dejam A, Jax T, Kumara I, Gharini P, Kabanova S, Özyaman B, Schnürc H, Gödecke A, Weber AA, Robenek M, Robenek H, Bloch W, Rösen P, Kelm M. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. *Blood*, 2006, 107(7): 2943-2951.
- [14] Rusak T, Misztal T, Piszcz J, Tomasiak M. Nitric oxide scavenging by cell-free hemoglobin may be a primary factor determining hypertension in polycythemic patients. *Free Radic Res*, 2014, 48(2): 230-238.
- [15] 曾哲,许曼燕,孟令英,陈乐川.绝经后高血压患者雌激素水平与血压昼夜节律变化及血管内皮功能的相关性. *中国临床研究*, 2016, 29(8): 1062-1066.
- [16] Farber PL, Freitas T, Saldanha C, Silva-Herdade AS. Beta-estradiol and ethinylestradiol enhance RBC deformability dependent on their blood concentration. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 70(3): 339-345.
- [17] 张颖轩.内皮祖细胞内皮修复的影响因素. *新医学*, 2013, 44(12): 803-806.
- [18] Liu H, Tao Y, Chen M, Yu J, Li WJ, Tao L, Li Y, Li F. 17 β -estradiol promotes angiogenesis of rat cardiac microvascular endothelial cells in vitro. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 2489-2496.
- [19] 尔璐,侯曜曜,张永亮,宋晓苏,白瑞,张娜娜,梁斌,边云飞,肖传实.绝经前后女性冠心病患者 HDL 及 LDL 颗粒与冠状动脉病变程度的相关性研究. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(8): 823-829.
- [20] Ruperti Repilado FJ, Aeschbacher S, Bossard M, Schoen T, Gugganig R, van der Stouwe JG, Krisai P, Kofler T, Buser A, Risch M, Risch L, Mueller C, Conen D. Relationship of N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide and copeptin with erythrocytes-related parameters: a population-based study. *Clin Biochem*, 2016, 49(9): 651-656.

(收稿日期:2018-11-18)

(本文编辑:杨江瑜)