DOI:10.16016/j.1000-5404.1990.04.013

慢性缺氧和氯化钴引起红细胞增多时血液流变学变化

毛长琪 黄永萍 刘福玉 （病理生理教研室 高原医学研究室）

提 要 本文研究目的是探讨红细胞增多和慢性缺氧对血液流变学和右心室肥大的影响。实验的大鼠分4组：（1）对照组；（2）单纯红细胞增多组：以$CoCl_2$注射引起大鼠RBC增多；(3)慢性缺氧组：在模拟4000m高度慢性减压47天；(4)慢性减压复合$CoCl_2$注射组。结果表明慢性缺氧或单纯RBC增多均引起所有切变率下尤其是低切变率下的血液粘滞性增加、右室收缩压增高和右室指数增大；缺氧复合RBC增多上述指标更进一步增加。右室指数与Ht及低切变率时($2.24sec^{-1}$)血液粘滞性呈明显正相关。以上结果证明RBC增多，在缺氧性右心肥大发生上起重要作用，此外还讨论了RBC增多引起右心肥大的机制。

关键词 缺氧症；血液流变学；红细胞增多症

慢性缺氧可引起红细胞增多、肺动脉高压和右室肥大。高原性红细胞增多本是代偿适应变化，但红细胞过多将会引起血液粘滞性增加、血管阻力增大，从而使组织器官血液灌流量减少。高原缺氧时血液流变学变化及其对右室肥大的影响，国内尚未见有报道。本文探讨慢性缺氧和缺氧复合红细胞增多时血液流变学变化及血液流变学变化对右室肥大的影响。

1. 方法

Wistar大白鼠49只，体重433±67g，性别不拘，随意分4组：①对照组：11只正常大白鼠。②单纯红细胞增多组：9只大鼠，每天腹腔注射氯化钴，剂量为5.5mg/kg体重以造成红细胞增多。③慢性间断性缺氧组：18只大鼠于减压舱内模拟4000m高度每天减压8h，每周6天，持续47天。④慢性缺氧复合红细胞增多组，11只大鼠，减压条件同第3组，并于减压同时每天腹腔注射$CoCl_2$ 5.5mg/kg体重。第1和第2组动物在3%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉下，静脉注射肝素0.5mg/100g体重，在平原进行右心室导管，测定右室压力。第3和第4两组在4000m进行右心导管测定右室压力。待压力测定完成后从动脉抽血，用美国Baker 100系列150型细胞计数仪测定红细胞（RBC）、血红蛋白（Hb）、血球压积（Ht）和平均红细胞体积（MCV）。此外用日本株式会社东京计器生产的E（ELD）型锥板粘度计测定全血粘度（η_b）和血浆粘度（η_p）。全血粘度测定切变率从$2.24\sim448sec^{-1}$，分8档测定；血浆粘度测定切变率为$224sec^{-1}$，测定温度25±0.1℃。最后杀死动物取心脏称重量，测定右室指数（右室重量/100g体重）、左室+室间隔重量/右室重量比值。所有结果均经统计学处理。

2 结果

2.1 RBC、Hb、Ht和MCV变化

单纯注射$CoCl_2$和慢性间断性缺氧47天后，RBC、Hb、Ht和MCV与对照组相比均明显增高，缺氧附加$CoCl_2$组进一步增加。见表1。

2.2 血液粘度变化

2.2.1 全血粘度

单纯红细胞增多组及慢性缺氧组所有切变率下血液粘度均增加。缺氧复合RBC增多组血液粘度更进一步增大。见表2。

2.2.2 血浆粘度

对照组血浆粘度为1.785±0.153，红细胞增多组为1.770±0.105，慢性缺氧组为1.873±0.088，慢性缺氧复合红细胞增多组为1.935±0.078（mpa·s），统计处理只有最后两组与对照组相比$P<0.05$。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表1 各组RBC、Hb、Ht和MCV变化 $\bar{X}\pm SD$

	RBC (10^{12}/L)	Hb (g/L)	Ht	MCV (fl)
①对照组	7.260±0.672	129±15	0.409±0.032	56.6±2.4
②红胞胞增多组	8.851±0.909$^{\Delta}$	176±12$^{\Delta}$	0.526±0.047$^{\Delta}$	61.7±4.7$^{\Delta}$
③慢性缺氧组	8.317±1.324$^{\Delta}$	155±23$^{\Delta}$	0.528±0.078$^{\Delta}$	62.7±4.2$^{\Delta}$
④慢性缺氧复合RBC↑组	9.997±1.176$^{\Delta\bullet\star}$	195±19$^{\Delta\bullet\star}$	0.672±0.060$^{\Delta\bullet\star}$	67.2±4.4$^{\Delta\bullet\star}$

对照组与②③④组相比 $^{\Delta}P<0.05$

②组与③④组比 $^{\bullet}P<0.05$ ③与④比 $^{\star}P<.0.05$

表2 各组全血粘度 (mpa.s) 变化 $\bar{X}\pm SD$

切变率see^{-1}	2.24	4.48	11.20	22.40	44.80	89.60	224.0	448.0
①对照组	18.87 ± 3.95	15.33 ± 2.51	11.83 ± 1.84	9.93 ±1.45	8.40 ±1.21	7.35 ±0.89	5.95 ±0.63	5.18 ±0.37
② RBC增多组	47.60 ±17.43$^{\Delta}$	30.07 ±11.63$^{\Delta}$	20.51 ± 6.65$^{\Delta}$	15.47 ±4.32$^{\Delta}$	11.87 ±2.80$^{\Delta}$	9.35 ±1.80$^{\Delta}$	7.35 ±1.23$^{\Delta}$	5.87 ±0.40$^{\Delta}$
③ 慢性缺氧组	36.80 ±15.19$^{\Delta}$	26.63 ±10.12$^{\Delta}$	17.94 ± 5.35$^{\Delta}$	13.77 ±3.45$^{\Delta}$	10.78 ±2.27$^{\Delta}$	8.78 ±1.54$^{\Delta}$	7.35 ±1.31$^{\Delta}$	5.78 ±0.46$^{\Delta}$
④慢性缺氧复合RBC↑组	77.16 ±33.56$^{\Delta\bullet\star}$	53.46 ±22.95$^{\Delta\bullet\star}$	34.00 ±12.55$^{\Delta\bullet\star}$	25.19 ±8.31$^{\Delta\bullet\star}$	19.85 ±6.16$^{\Delta\bullet\star}$	16.59 ±4.96$^{\Delta\bullet\star}$	11.50 ±1.02$^{\Delta\bullet\star}$	6.03 ±0.05$^{\Delta}$

对照组与②③④组比 $\Delta P<0.05$

②组与④组比 $^{\bullet}P<0.05$ ③组与④组比$^{\star}P<0.05$

2.3 右室收缩压和心室重量变化

单纯红细胞增多和慢性缺氧均引起右室收缩压增加，右室指数增加，左室＋室间隔重量/右室重量比值减少，二者结合上述指标变化更加明显。见表3。

表3 各组右室收缩压与心室重量变化 $\bar{X}\pm SD$

	右室收缩压 (kPa)	右室指数 (mg/100g体重)	左室＋室间隔重 右室重
①对照组	4.5±0.6	61.5±7.1	3.55±0.32
②红细胞增多组	6.0±0.9$^{\Delta}$	77.6±7.7$^{\Delta}$	2.86±0.21$^{\Delta}$
③慢性缺氧组	8.3±1.6$^{\Delta\bullet}$	86.4±12.2$^{\Delta}$	2.80±0.40$^{\Delta}$
④慢性缺氧复合RBC↑组	10.4±1.9$^{\Delta\bullet\star}$	104.5±12.6$^{\Delta\bullet\star}$	2.58±0.27$^{\Delta\bullet}$

②③④组与对照组相比 $^{\Delta}P<0.05$

②组与③④组比$^{\bullet}P<0.05$ ③组与④组比 $^{\star}P<0.05$

2.4 右室肥大与Ht和血液粘滞度 (ηb) 之间的关系

所有受试动物右室指数与Ht直线回归方程式：$y=0.289+0.0102x$ $r=0.604$ $n=48$ $P<0.01$ (y为右室指数 (RV/w)、x为Ht)；右室指数与低切变率2.24sec^{-1}直线回归方程式为：$y=0.67332\pm0.00365x$ $n=48$, $r=0.557$ $P<0.01$。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3 讨论

注射$CoCl_2$或慢性缺氧不仅使RBC、Hb及Ht轻度增加，还引起红细胞形态改变，MCV增大。其他学者也观察到高原世居的人和慢性缺氧大鼠的MCV增大[1][2]。但RBC只轻度增加尚未达高原红细胞增多症水平(人类高原红细胞增多症诊断标准为RBC≥650×10^{12}/L、Hb≥200g/L、Ht≥0.65)。$CoCl_2$过去曾用以治疗贫血，有人用它来引起红细胞增多[3]。$CoCl_2$和缺氧引起红细胞增多的机制都是肾产生红细胞生成素增加。在动物实验上业已证实急性缺氧基础上附加$CoCl_2$可进一步促使血浆和肾促红细胞生成素增加[4]，故本文采取慢性缺氧复合$CoCl_2$注射的方法，使RBC、Hb和Ht增加接近人类红细胞增多症水平，以便研究高原缺氧性红细胞增多时血液流变学变化及红细胞增多在右心室肥大发生中所起的作用。

血液属非牛顿性液体，其粘度随切变率和血管口径大小而变化。红细胞的数量、大小、形状及变形能力、聚积程度以及血浆粘度均可影响血液粘度。当Ht增大时，所有切变率下血液粘度都随Ht增加而增加[5][6]。本文结果显示慢性缺氧大鼠或单纯$CoCl_2$注射时Ht增加，均伴有在所有切变率下的血液粘度增高，缺氧复合氯化钴注射Ht增高更明显，血液粘度增加亦更为显著，但以低切变率下增加最明显（如表2所示在2.24sec^{-1}切变率下粘滞度增加4倍）。在正常微动脉中剪切率高红细胞呈分散状态，而微静脉剪切率低（50sec^{-1}以下）是红细胞聚积的好发部位。在高原红细胞增多情况下，血液粘滞性增加，血流减慢，RBC更易聚积，轻者使组织灌流减少，重者发生血栓形成。高切变率下全血粘度则主要受RBC变形能力影响，即受RBC膜粘弹性、细胞表面积/体积之比和细胞内粘度的影响[7]。本文慢性缺氧组MCV明显增大，缺氧复合$CoCl_2$注射MCV进一步增大，表明高切变下血液粘度增加可能与MCV增大影响RBC变形能力有关。

关于RBC增多在右室肥大发生上所起的作用仍然是矛盾的，Tucker对7种动物进行减压，所得结果显示右室肥大与肺动脉高压密切相关，而与红细胞增加程度无关[8]。与此相反Saka用交换输血方法逐步增加Ht，证明随着Ht的增加，肺动脉压逐步增高，右室作功也随之增加，故推测Ht增加在右室肥大发生上起着重要作用[9]。本文结果表明，单纯RBC增多或慢性缺氧均可使大鼠右室指数增加，缺氧复合$CoCl_2$注射这些变化更加明显。我们的结果还表明右室指数与Ht和低切变率（2.24sec^{-1}）的全血粘度也相关。因此，我们认为RBC增加在缺氧性右室肥大发生上起着重要作用。

红细胞增多通过何种途径引起右室肥大是值得探讨的。Megrath的结果表明缺氧引起肺血管阻力增加141%，若再使Ht从42.6%上升到65.5%，肺血管阻力增加为308%[8]。最近有人观察到缺氧引起RBC变形性降低，从而阻塞肺毛细血管也是引起肺动脉高压的原因。右室收缩压稍高于或等于肺动脉收缩压，故右室收缩压增高程度也代表了肺动脉高压程度。我们结果表明单纯红细胞增多仅轻度引起右室收缩压增加，缺氧复合红细胞增多则明显地引起右室收缩压增大。显然RBC一方面引起血液粘滞性增加，促进或加重肺动脉高压，另一方面缺氧使MCV增加，红细胞变形性降低也是肺动脉高压的原因。肺动脉压增加，右室后负荷增加以致右室肌发生肥大。红细胞增多是否还通过其他途径引起心肌肥大尚需进一步研究。

参考文献

1. Winslow RM, et al. Hypoxia, polycythemia and chronic mountain sickness. Baltimore Johns Hopkins University Press 1987:31～39

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2. Hjll NS, et al. Reticulocytosis, increased mean red cell volume, and greater blood viscosity in altitude susceptile compared to altitude resistant rat. Resp Physiol 1987; 70:229
3. Wintrobe MM, et al. Clinical hematology 7 thed Philadelphia, Lea Febiger 1974:152～154
4. DUNN C DR. Current concept in erythropoiesis. Chichester John Wiley & Son LT D 1983: 1～16
5. Stuart J, et al. Blood Rheology. J Clin Phthol 1980; 33:417
6. 田牛，等。微循环障碍与相关疾病。河南出版社，1984:94～105
7. Stuart J, et al. Blood Rheology. J Clin Phathol 1985; 38:965
8. Tucker A, et al. Lung Vascular Muscle as a determinat of pulmonary hypertension at high altitude. Am J Physiol 1975; 228:762
9. Sakal A, et.al. Effect of elevated-hemotocrit level on pulmonary circulation in conscious sheep.Janp J Physiol 1984; 34:871
10. Mcgrath, et al.Adverse effect of normovolumic polycythemia and hypoxia on hemodynamics in the dog.Cir Res 1978; 43:793

(收稿：1989.11.09，修回：1990.01.09)

The Changes of the Blood Rheology during the Chronic Hypoxia and Polycythemia Produced with $CoCl_2$

Mao Changqi, et al. (Institude of High Altitude Medicine, Third Military Medicine Collgee)

Effects of chronic hypoxia combined polycythemia on the blood rheology and the right ventricular hypertrophy (RVH) are studied. Experimental rats are divided into 4 groups: 1, control; 2, simple polythemia induced with $CoCl_2$ injection; 3, simple chronic hypoxia, rats are exposed to simulated 4000m high altitude for 47d; 4, chronic hypoxia combined polycythemia produced with $CoCl_2$ injection (experimental condition is the same as group 2 & 3). All the above parameters further increase in group4 comparing with group 1 or group 2. Linear positive relation regression is seen when RV weight index is plotted against hemocrit or blood viscosity at 2.24 sec shear rate. Polycythemia plays an important role in the pathogenesis of the hypoxic right ventricular hypertrophy.

Key words: anoxia/CO; rheology, blood; polycythemia

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net