

# 高原地区红细胞与血尿酸浓度变化的研究进展

卢婷<sup>1</sup>, 张翔<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

Email: \*shanye521@hotmail.com

收稿日期: 2021年3月6日; 录用日期: 2021年3月30日; 发布日期: 2021年4月9日

## 摘要

高海拔地区空气稀薄, 氧分压低, 为了适应高原地区的环境, 机体的红细胞计数、血红蛋白浓度、血清尿酸水平会发生一系列的变化。长期慢性缺氧的特殊环境下, 高原地区人群血清尿酸盐水平普遍增高, 给高原人群的健康带来巨大的危害。本文将对高原地区红细胞增多与血尿酸浓度变化进行综述, 进一步了解高原缺氧环境下红细胞增多引起尿酸升高的原因。为高原地区早发现、早诊断、早预防高尿酸血症提供依据。提高高原地区的临床医生及患者对尿酸指标升高的认识, 对于高原地区血尿酸升高患者尽早采取预防和干预措施, 有效改善高原地区患者的预后, 提高生活质量。

## 关键词

高原地区, 红细胞, 尿酸, 高尿酸血症

# Research Progress on Changes of Red Blood Cell and Blood Uric Acid Concentration in Plateau Area

Ting Lu<sup>1</sup>, Xiang Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Email: \*shanye521@hotmail.com

Received: Mar. 6<sup>th</sup>, 2021; accepted: Mar. 30<sup>th</sup>, 2021; published: Apr. 9<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

In order to adapt to the plateau environment, the red blood cell count, hemoglobin concentra-

\*通讯作者。

tion and serum uric acid level will have a series of changes. Under the special environment of chronic hypoxia for a long time, the level of serum uric acid in people at high altitude is generally increased, which brings great harm to the health of people at high altitude. In this paper, we will review the relationship between polycythemia and the change of serum uric acid concentration at high altitude, so as to further understand the causes of the increase of uric acid caused by polycythemia at high altitude to provide basis for early detection, early diagnosis and early prevention of hyperuricemia in plateau area. In order to improve the prognosis and quality of life of patients at high altitude, it is necessary to improve the awareness of clinicians and patients on the increase of uric acid index, and take preventive and intervention measures as soon as possible.

## Keywords

Plateau Area, Red Blood Cell, Uric Acid, Hyperuricemia

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

由于我国临床医生和患者对血尿酸(Serum Uric Acid, SUA)升高的认识和重视程度低,对 HUA 和痛风的诊断、治疗及预防可能存在一些盲区和误区。最新研究结果显示中国高尿酸血症(HUA)发病率呈明显上升和年轻化趋势,已成为继糖尿病、高血压、高血脂症后的“第四高”[1]。国外研究指出 2015~2016 年,美国成年人中痛风的总患病率为 3.9%。HUA 见于 14.6%的美国人口,男性 HUA (24.7%)比女性(5.2%)更常见[2]。在全世界范围内 HUA 从 0.1%到 10%不等,在许多发达国家似乎还在增加[3]。当 SUA 浓度超过溶解度阈值时则发展为 HUA,当 SUA 水平超过正常生理条件下的溶解度极限时,可形成尿酸单钠晶体(MUS)。MUS 可引起局部炎症和组织损伤(即痛风发作) [4]。在无炎症发作的情况下 HUA 被称为无症状性高尿酸血症[5]。历史上,无症状高尿酸血症被认为是良性的实验室发现,在没有痛风或肾结石的情况下临床意义不大。HUA 公认的后果是痛风和肾结石的风险增加,在循证医学指南中,目前只推荐对有症状的 HUA 进行治疗。然而,越来越多的证据表明,无症状高尿酸血症可以预测高血压、肥胖、糖尿病、代谢综合征、脂肪肝和慢性肾脏疾病的发展,并可能通过刺激炎症而促进疾病的发生。虽然历史上认为 HUA 是继发于这些疾病的,但有证据表明, HUA 先于这些疾病的发生。日本队列中的一项研究发现,在健康、瘦弱、血压正常的个体中存在 HUA 仍然会增加患心脏代谢性疾病(如高血压、血脂异常、体重过剩和慢性肾脏疾病)的风险[3]。

目前国内有高原红细胞增多症(HAPC)引发痛风病例的文献报道[6] [7],有报道在 HUA 的病因明确中, HAPC 为第 4 位[8]。国外已有相关研究报道缺氧是增加 SUA 产量的有力刺激因素,从而增加了高海拔地区的 SUA 水平,缺氧引起的 UA 增加的主要来源是腺苷的分解[9]。同时国内也有文献报道 SUA 随着海拔的升高而升高[10] [11], HUA 可能与低氧刺激的红细胞增生相关[12]。高原地区长期慢性缺氧的特殊环境下,使得这一地区人群 SUA 普遍增高,给高原人群的健康带来巨大的危害。在国内建议对于高原人群,建议定期进行筛查,通过检测血尿酸,及早发现 HUA。控制目标:血尿酸 < 360  $\mu\text{mol/L}$  (对于有痛风发作的患者,血尿酸宜 < 300  $\mu\text{mol/L}$ )。干预治疗切点:血尿酸 > 420  $\mu\text{mol/L}$ (男), >360  $\mu\text{mol/L}$  (女) [10]。

以下对 HAPC 导致 UA 增高原因进行分析。

## 2. 高原地区红细胞增多

在高原慢性缺氧环境下, 低氧、低气压严重威胁高原人群的健康, 由于高海拔地区气压的降低导致动脉血中氧分压和血红蛋白的氧饱和度降低引起低氧血症的发生, 导致组织缺氧。缺氧会使缺氧诱导因子  $2\alpha$ (HIF- $2\alpha$ )的  $\alpha$  亚基增多, HIF- $2\alpha$  与 HIF- $1\beta$  结合形成异二聚。异二聚体与 EPO 基因的缺氧反应元件结合, 以刺激转录并增加 EPO 的合成。EPO 促进骨髓中红细胞的成熟和增殖, 促进血红蛋白的浓度升高 [13]。红细胞计数和血红蛋白浓度随着海拔高度的升高而升高, 当红细胞升高到一定程度时, 就会发展成 HAPC [14]。HAPC 在高原地区普遍存在, 这是机体对慢性缺氧的一种生理性代偿反应。可红细胞增多在保护机体的同时是否会给机体带来一定的危害呢?

## 3. 红细胞脱去细胞核

在高原地区, 缺氧刺激骨髓造血, 红细胞从原始红细胞到成熟红细胞阶段会排出细胞核。Goto T.等 [15]研究了不同氧气环境下红细胞的分化程度得出, 在缺氧条件下红细胞终末分化时的去核率, 细胞内三磷酸腺苷(ATP)、乳酸脱氢酶(LDH) $M_3H$  和 HIF- $1\alpha$  水平均比常规氧气条件下高。同时, Miyanishi M.等 [16]研究发现红细胞生成发生在骨髓或者胎儿肝脏的“血岛”, 血岛中含有红细胞与中央巨噬细胞, 在确定性红细胞生成中, 细胞核从红系前体细胞中排出并表达磷脂酰丝氨酸, 作为吞噬细胞的吞噬信号, 被血岛中的巨噬细胞吞噬。Yoshida H.等 [17]通过研究小鼠脾脏中分离出的晚期红细胞的去核和吞噬机制得出: 在培养晚期红细胞时发现细胞核自发地从红细胞中突出, 以微弱的物理力将细胞核与网织红细胞分离。释放的细胞核很快在其表面暴露出磷脂酰丝氨酸, 利于巨噬细胞有效吞噬细胞核。这一发现印证了红细胞去核后被巨噬细胞吞噬的这一事实。那被吞噬后的细胞核去哪儿了?

## 4. 红细胞引起尿酸增高途径

### 4.1. 红细胞核降解直接引起尿酸升高

Okabe Y.等 [18]研究指出巨噬细胞中含有脱氧核糖核酸酶(DNase) II, DNase II 是一种溶酶体酶, 在酸性 pH 下功能最佳, 在巨噬细胞中的表达尤为突出。该酶可裂解被吞噬的凋亡细胞的 DNA 和红细胞前体细胞排出的细胞核。同时, Evans C.等 [19]在对降解过程中产生的 DNA 链末端分析报告中指出, 3'-磷酸末端核苷酸中有 72%是嘌呤碱基, 其中鸟嘌呤占 44%, 腺嘌呤占 28%。5'-羟基末端核苷酸, 嘌呤碱基占 56%, 但胸腺嘧啶只占 13%。除末端外, 还检测了 5'-羟基倒数第二个核苷酸, 在这个位置, 嘌呤碱基占 75%, 腺嘌呤占 52%, 鸟嘌呤占 23%。由此可见红细胞核 DNA 中嘌呤碱基含量相对较多, 故降解后产生较多的嘌呤碱基, 而嘌呤碱基的终末代谢产物为 UA, 这直接引起 UA 升高。

### 4.2. 成熟红细胞间接引起尿酸升高

红细胞排出细胞核后分化成熟, 成熟后它失去了细胞核、核糖体和线粒体, 因此失去了所有的细胞分裂、蛋白质合成和基于线粒体的氧化反应的能力 [20]。葡萄糖是成熟红细胞利用的唯一燃料, 主要通过无氧糖酵解代谢后约 80%~90%转化为乳酸 [21]。乳酸和 UA 同属酸性物质, 血乳酸升高能竞争性抑制 UA 在肾脏的排泄 [6], 从而使 UA 排出减少, 间接引起 UA 升高。此外在高原地区, 在缺氧状态下, ATP 被分解成 AMP 增强, 嘌呤碱进一步分解为腺苷、肌苷和次黄嘌呤, 使得嘌呤代谢途径增强。与此同时, 慢性缺氧条件下黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶而导致黄嘌呤氧化酶活性增加, 黄嘌呤氧化酶催化次黄嘌呤氧化使得 UA 增多 [5]。

## 5. 尿酸对红细胞的作用

高原慢性低压缺氧环境下, 人类红细胞作为 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 转运体, 经常暴露在活性氧(ROS)和氧化应激下。当 ROS 浓度超过抗氧化保护时, 细胞或组织中就会发生氧化应激, 细胞外抗氧化能力和细胞外氧化剂的减少使红细胞对压力做出反应, 形成棘形或球形红细胞[21]。UA 是血浆中主要的抗氧化分子, 血浆一半以上的抗氧化能力来自 UA, 它的抗氧化活性已逐渐取代抗坏血酸, 成为主要的水溶性抗氧化剂[9]。El Ridi R.等[22]指出 UA 是 ROS 与过氧亚硝酸盐的清除剂和抗氧化剂。在红细胞对 UA 的摄取中表明, UA 通过其离子螯合活性和与铁离子形成稳定的配位复合物来抑制 Fenton 反应, 从而抑制 ROS 的产生[23]。Song Y.等[24]研究指出在 UA 的抗氧化作用中, UA 水平与红细胞计数和总血红蛋白浓度之间存在显著的正相关, UA 可能通过特异性转运蛋白或通过细胞膜扩散作用进入红细胞, 通过抗氧化作用保护红细胞免受氧化应激损伤, 维持红细胞形态, 从而阻止棘细胞和球形红细胞的形成。UA 还能保护红细胞免受修饰, 防止蛋白质羧基化, 保护蛋白质免受氧化修饰。由此可见, UA 在红细胞中具有较强得抗氧化作用, 维持红细胞得携氧能力。那是否 UA 与红细胞之间彼此相互促进同时升高, 这需要大量的流行病学调查研究进一步明确二者之间的相关性。

## 6. 结语

综上所述, 在高原慢性缺氧条件下红细胞增多可直接或间接引起 UA 增高, 若不及时降 UA 治疗则会导致 HUA 乃至痛风的发生。但 UA 的抗氧化作用可保护红细胞免受氧化应激的损伤, 维持红细胞携氧能力, 减轻缺氧症状的同时, UA 还与痛风、肾结石、慢性肾脏病、心脑血管疾病、糖尿病、高血压等疾病密切相关。故高原地区因高度重视红细胞增多以及 UA 水平, 必要时予以降 UA 治疗, 减少 UA 引起的不良预后及相关并发症的发生。

## 参考文献

- [1] 林淑芑. 《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)》解读[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6): 460-462.
- [2] Singh, G., Lingala, B. and Mithal, A. (2019) Gout and Hyperuricaemia in the USA: Prevalence and Trends. *Rheumatology*, **58**, 2177-2180. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez196>
- [3] Joosten, L., Crişan, T.O., Bjornstad, P. and Johnson, R.J. (2020) Asymptomatic Hyperuricaemia: A Silent Activator of the Innate Immune System. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 75-86. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>
- [4] Dalbeth, N., Merriman, T.R. and Stamp, L.K. (2016) Gout. *Lancet*, **388**, 2039-2052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)
- [5] Jefferson, J.A., Escudero, E., Hurtado, M.E., Pando Kelly, J., Swenson, E.R., Wener, M.H., *et al.* (2002) Hyperuricemia, Hypertension, and Proteinuria Associated with High-Altitude Polycythemia. *American Journal of Kidney Diseases*, **39**, 1135-1142. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.33380>
- [6] 王栋军, 方海宴. 高原红细胞增多症致痛风 19 例[J]. 临床军医杂志, 2003, 31(3): 110.
- [7] 甘立宇, 周洁. 西藏日喀则地区痛风 268 例分析[J]. 高原医学杂志, 2006, 16(2): 42-44.
- [8] 杨聪, 黄谦, 冯国君, 刘云祥. 西藏某地区体检人群高尿酸血症分析[J]. 西南国防医药, 2010, 20(2): 226-227.
- [9] Sinha, S., Singh, S.N. and Ray, U.S. (2009) Total Antioxidant Status at High Altitude in Lowlanders and Native Highlanders: Role of Uric Acid. *High Altitude Medicine & Biology*, **10**, 269-274. <https://doi.org/10.1089/ham.2008.1082>
- [10] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [11] 阿祥仁, 周健武. 高原地区体检人群血尿酸水平和高尿酸血症调查研究[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 462-465.
- [12] 邬云红, 刘琳, 潘柏莉, 向省平, 陈艳, 李晓萍. 地处平原的高原世居藏族人群血尿酸与血红蛋白水平的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(7): 792-796.
- [13] Gassmann, M., Mairbürl, H., Livshits, L., Seide, S., Hackbusch, M., Malczyk, M., *et al.* (2019) The Increase in He-

- hemoglobin Concentration with Altitude Varies among Human Populations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1450**, 204-220. <https://doi.org/10.1111/nyas.14136>
- [14] 刘成海, 吕国志, 吴彦民, 杨聪, 杨五洪, 文朝远. 浅析高原红细胞增多与血尿酸的关系[J]. 西南军医, 2017, 19(5): 407-408.
- [15] Goto, T., Ubukawa, K., Kobayashi, I., Sugawara, K., Asanuma, K., Sasaki, Y., *et al.* (2019) ATP Produced by Anaerobic Glycolysis Is Essential for Enucleation of Human Erythroblasts. *Experimental Hematology*, **72**, 14-26.e1. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2019.02.004>
- [16] Miyanishi, M., Tada, K., Koike, M., Uchiyama, Y., Kitamura, T. and Nagata, S. (2007) Identification of Tim4 as a Phosphatidylserine Receptor. *Nature*, **450**, 435-439. <https://doi.org/10.1038/nature06307>
- [17] Yoshida, H., Kawane, K., Koike, M., Mori, Y., Uchiyama, Y. and Nagata, S. (2005) Phosphatidylserine-Dependent Engulfment by Macrophages of Nuclei from Erythroid Precursor Cells. *Nature*, **437**, 754-758. <https://doi.org/10.1038/nature03964>
- [18] Okabe, Y., Kawane, K., Akira, S., Taniguchi, T. and Nagata, S. (2005) Toll-Like Receptor-Independent Gene Induction Program Activated by Mammalian DNA Escaped from Apoptotic DNA Degradation. *Journal of Experimental Medicine*, **202**, 1333-1339. <https://doi.org/10.1084/jem.20051654>
- [19] Evans, C.J. and Aguilera, R.J. (2003) DNase II: Genes, Enzymes and Function. *Gene*, **322**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2003.08.022>
- [20] Bratosin, D., Estaquier, J., Petit, F., Arnoult, D., Quatannens, B., Tissier, J.-P., *et al.* (2001) Programmed Cell Death in Mature Erythrocytes: A Model for Investigating Death Effector Pathways Operating in the Absence of Mitochondria. *Cell Death & Differentiation*, **8**, 1143-1156. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4400946>
- [21] Cimen, M.Y. (2008) Free Radical Metabolism in Human Erythrocytes. *Clinica Chimica Acta*, **390**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.12.025>
- [22] El Ridi, R. and Tallima, H. (2017) Physiological Functions and Pathogenic Potential of Uric Acid: A Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 487-493. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>
- [23] Tzounakas, V.L., Georgatzakou, H.T., Kriebardis, A.G., Papageorgiou, E.G., Stamoulis, K.E., Foudoulaki-Paparizos, L.E., *et al.* (2015) Uric Acid Variation among Regular Blood Donors Is Indicative of Red Blood Cell Susceptibility to Storage Lesion Markers: A New Hypothesis Tested. *Transfusion*, **55**, 2659-2671. <https://doi.org/10.1111/trf.13211>
- [24] Song, Y., Tang, L., Han, J., Gao, Y., Tang, B., Shao, M., *et al.* (2019) Uric Acid Provides Protective Role in Red Blood Cells by Antioxidant Defense: A Hypothetical Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 3435174. <https://doi.org/10.1155/2019/3435174>